

# NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO Y GAMMAGLUTAMIL TRANSPEPTIDASA

- CONTROLES SANOS
- HÍGADO CIRRÓTICO
- HEPATOMA PRIMARIO
- METÁSTASIS HEPÁTICA

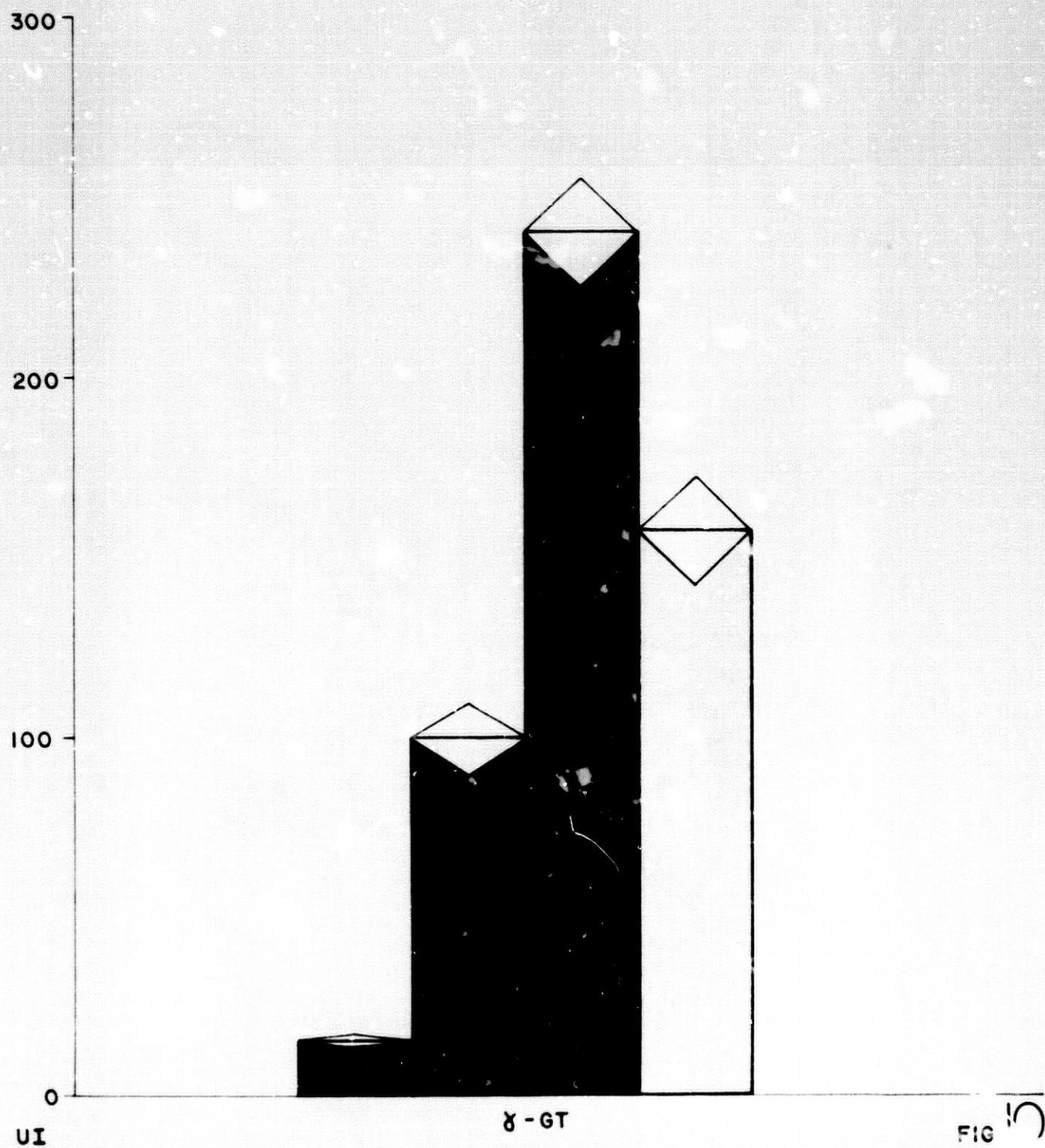


FIG 10

# NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO Y ALBUMINA

- CONTROLES SANOS
- C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO
- C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE CIRRÓTICO

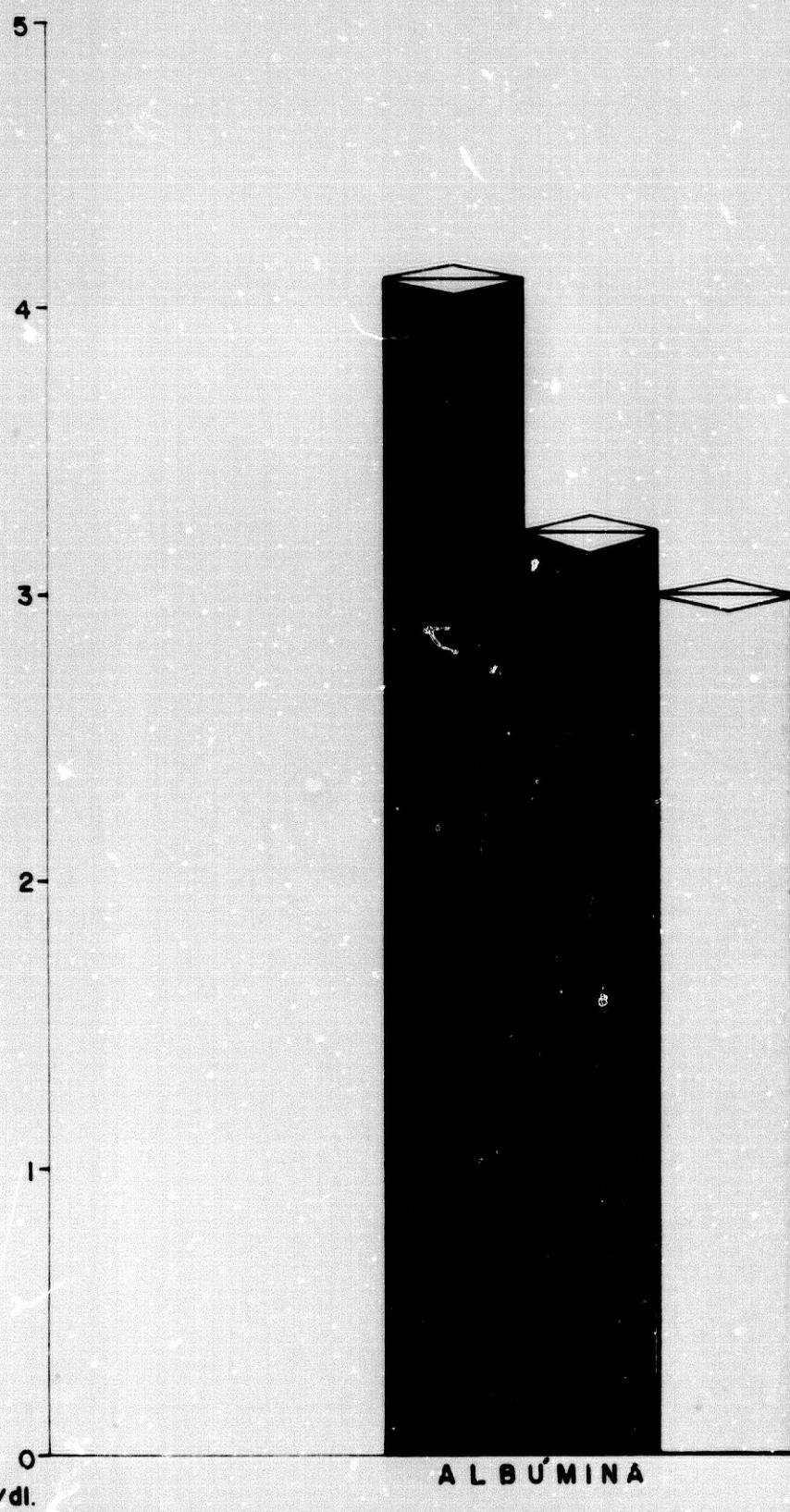


FIG. 11

# NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO Y GLOBULINAS

■ CONTROLES SANOS

■ C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO

□ C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE CIRRÓTICO

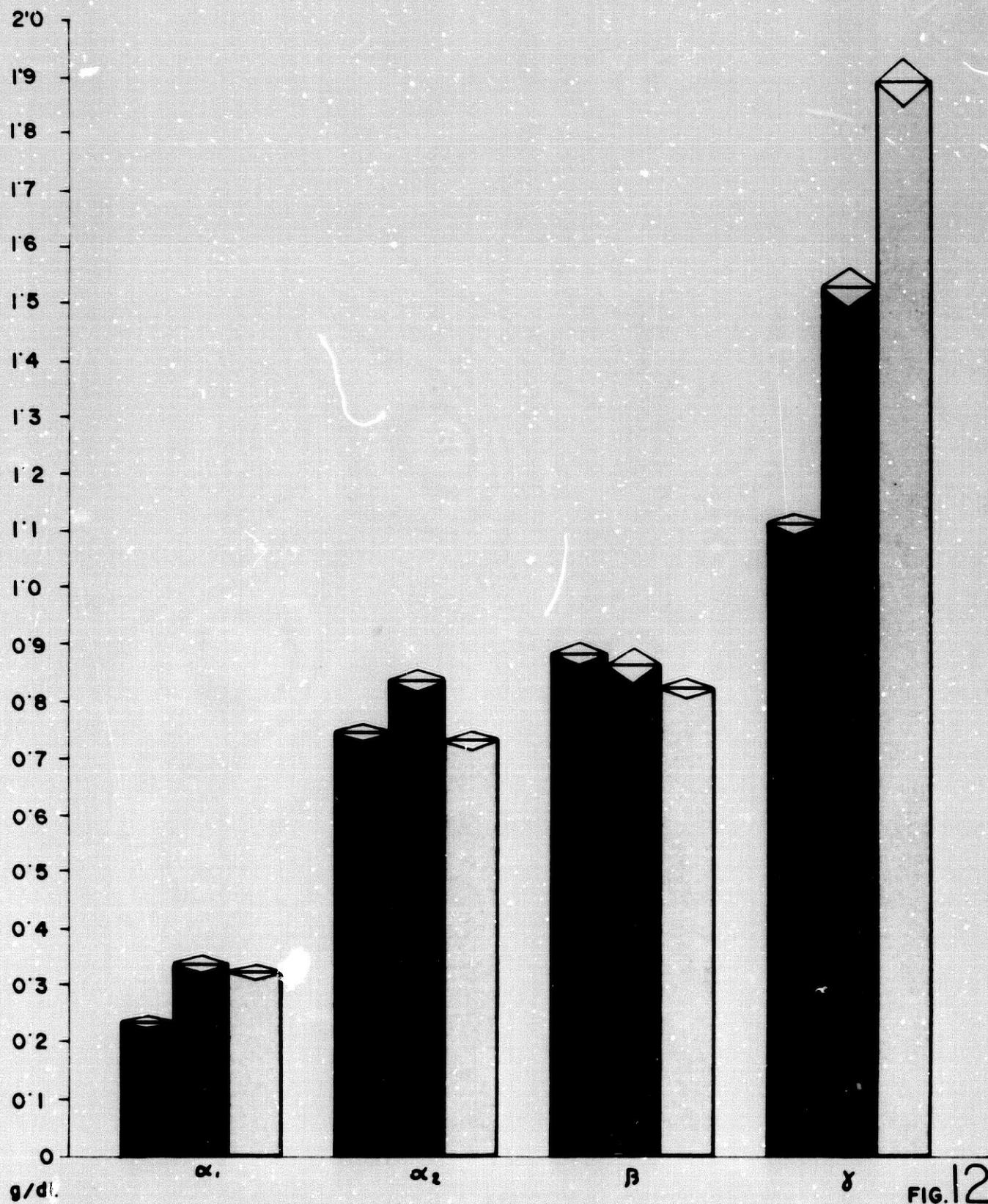


FIG. 12

# NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO E IMMUNOGLOBULINAS

■ CONTROLES SANOS

■ C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO

■ C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE CIRRÓTICO

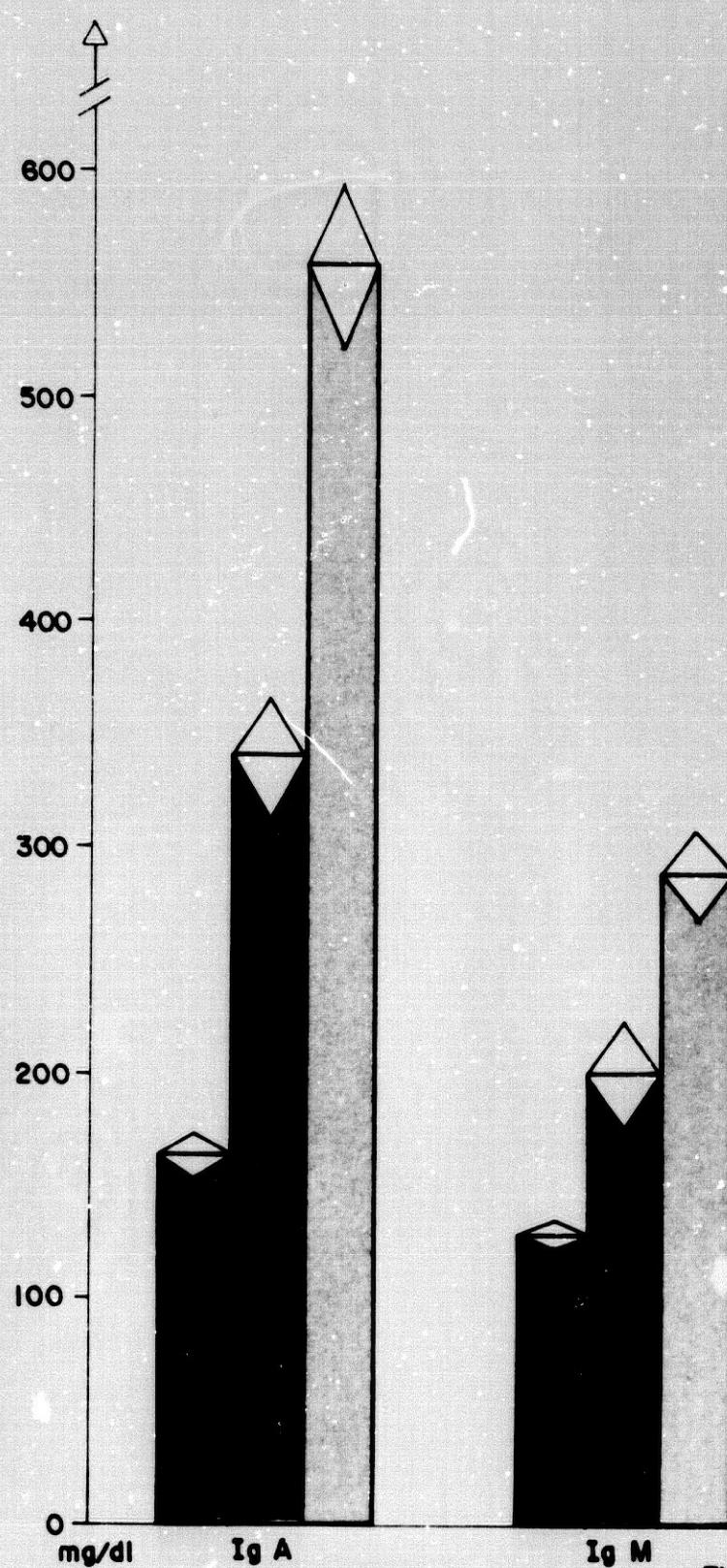
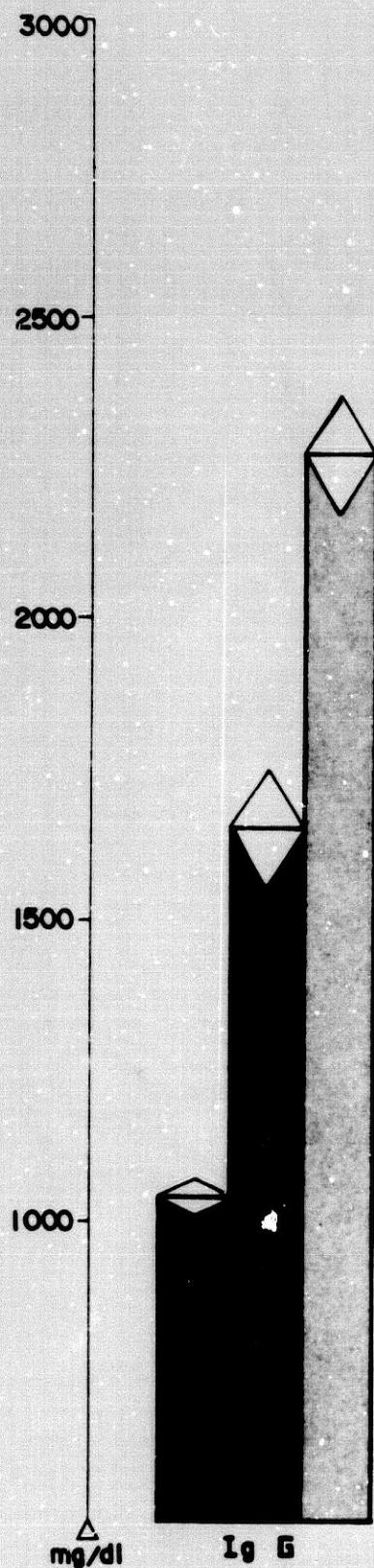


FIG. 13

# NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO Y LIPIDOS



CONTROLES SANOS



C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO



C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE CIRRÓTICO

500

400

300

200

100

0

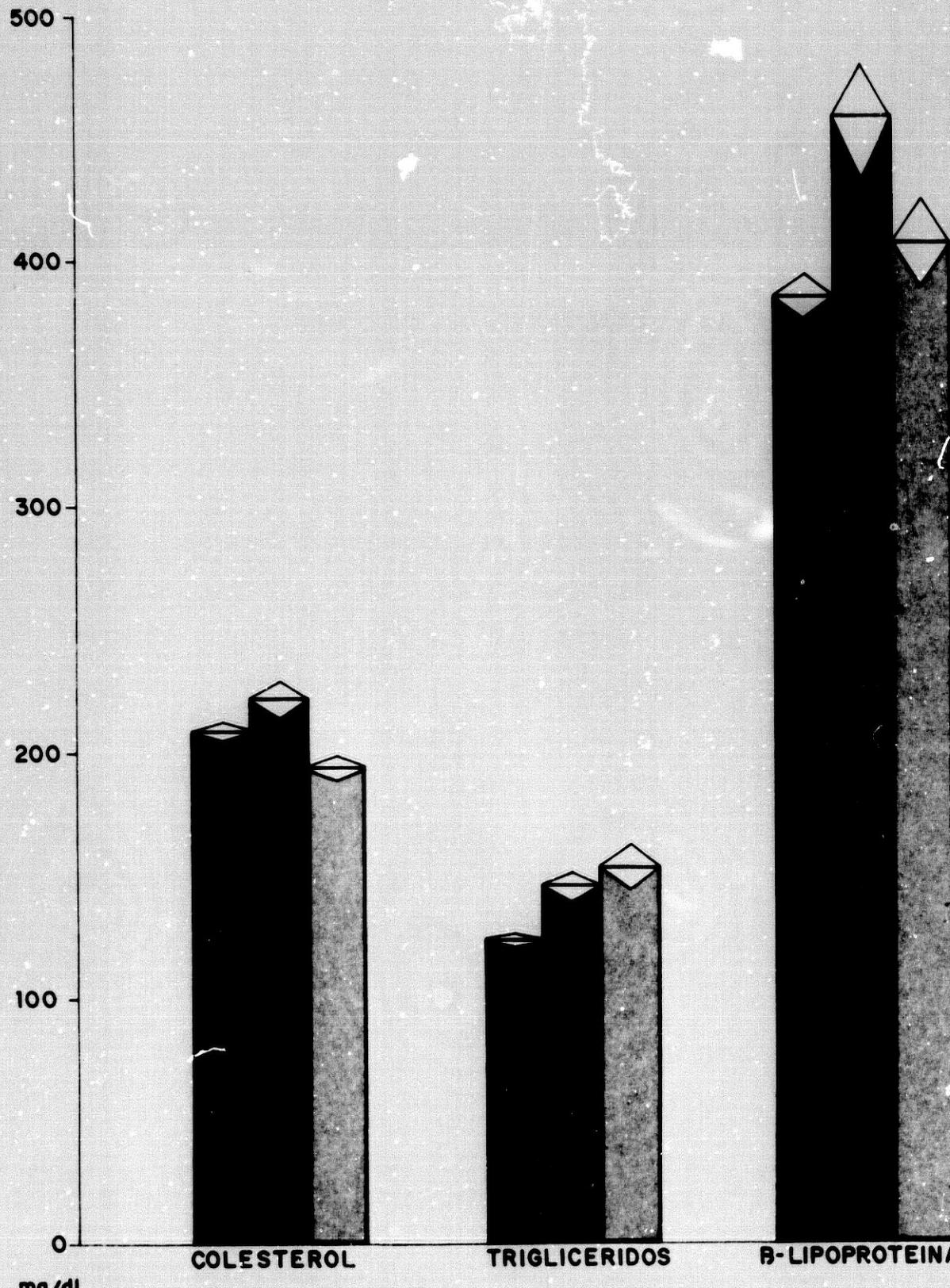
mg/dl.

COLESTEROL

TRIGLICERIDOS

B-LIPOPROTEINAS

FIG. 14



**VII COMENTARIOS**

- A. NEOPLASIAS PRIMARIAS DE RICADO EN ESPAÑA.
- B. VIRUS Y NEOPLASIAS.
- C. ENZIMAS Y HEPATOMAS.
- D. PROTEINOGRAMA Y HEPATOMAS.
- E. LIPIDOS Y HEPATOMAS.

A). NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO EN ESPAÑA

En España, el análisis de los tumores primarios de hígado no se ha realizado hasta el momento presente, el tema tiene gran interés a fin de aclarar importantes aspectos sobre la etiopatogenia (factores de riesgo), frecuencia, procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La importancia se acentúa, ya que nuestro país sigue a Grecia, en Europa, en la máxima incidencia de infección por virus de la hepatitis B.

Este estudio epidemiológico se ha centrado en revisar el Índice Médico Español desde el año 1.965, editado por la Cátedra de Historia de la Medicina de Valencia y en el que se recoge la mayoría del repertorio bibliográfico de nuestro país.

Es de resaltar que casi la totalidad de los trabajos han sido publicados en revistas de Medicina Interna o de Enfermedades del Aparato Digestivo de fácil acceso por lo que han sido examinadas detenidamente, tales son:

- Revista Clínica Española.
- Medicina Clínica.
- Análisis de Medicina Interna.
- Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo.
- Gastroenterología y Hepatología.

Sin embargo estas importantes series no son fiel reflejo de la realidad, pues estos centros que dan

proporciones altas de hepatoma, CUADRO VIII, son colectivos de patología rara y/o grave.

Sólo en algunas de las series consultadas, CUADRO , se expresa el número de casos de hepatoma en relación con el de pacientes ingresados, oscilando entre 0,09% ESCARTÍN (106) y el 3,4%, MILLÁN (281), aunque en este último caso es en una muestra pequeña (591 enfermos).

#### 1º.- INCIDENCIA

El estudio de este peculiar aspecto tiene gran interés mundial y nacional, ya que frente a los que defienden que el CPH es una neoplasia que va en aumento, otros lo niegan.

Tras el examen de las diferentes series necrópsicas publicadas en nuestro país, CUADRO , escasas en número, no se puede llegar a ninguna conclusión al respecto, por la pequeña muestra, oscilando la proporción de hepatomas entre el 0,39% de AROCA (19), hasta el 3,4% de BOMBI (44), y 4% de MUÑOZ (299).

Las series clínicas son mucho más numerosas y con una importante casuística; toda ella abarca las últimas décadas, aunque existe una desigual aportación regional pues mientras las series de Madrid, Barcelona, Valencia, Sevilla, Pamplona, son múltiples, en otras provincias son únicas (Santander, Salamanca, Vizcaya, Zaragoza, Córdoba), y en el resto de España no existen referencias bibliográficas.

En esta peculiar distribución hay que hacer algunas puntuaciones:

- Se trata de las provincias, generalmente, de máxima población.
- En ellas se concentran los Hospitales Universitarios y de la Seguridad Social de másximo rango, donde existen más y mejores medios diagnósticos.
- La incidencia de alcoholismo, infección por virus de la hepatitis B, presumiblemente es mayor.

#### 2º.- ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aunque para el diagnóstico del CPH no es imprescindible la confirmación anatomo-patológica, hay procedimientos analíticos e instrumentales suficientemente precisos, para la tipificación de la variedad histopatológica si es necesario el estudio del especímen obtenido tras biopsia (a ciegas o laparoscópica) o en su defecto, si el paciente fallece, la necropsia.

Si sólo nos ceñimos a la anatomía patológica, la mitad de los pacientes, quedarían sin diagnóstico y ello por múltiples motivos y de índole variada:

- Contraindicación para la obtención de la muestra (ipoprotrombinemia, hipofibrinogenemia, ascitis, etc.).
- Localización del tumor en zona inaccesible a la toma (caras diafragmáticas o posterior del hígado).

- Rechazo por parte del enfermo y/o sus familiares de la exploración cruenta que tiene morbilidad y mortalidad.

Si a todo ello unimos la posibilidad de llegar a un diagnóstico de certeza -criterio mayor- como son los ascensos superiores a 2.000 ng/dl de la AFP (excluyendo tumores de células germinales) y/o la existencia de varios criterios menores (clínicos, ecográficos, etc.), de suficiente precisión hacen que gran número de casos, especialmente los asentados en hígado cirrótico, se evite, sólo por prurito diagnóstico, una exploración con riesgos a un paciente que no se beneficiará de ninguna actuación terapéutica ulterior.

En nuestra serie de 126 casos hubo confirmación anatomo-patológica en 56 casos que representan el 44,4% de los casos estudiados, la mayoría, (41 = 32,5%), asentaban en hígado previamente enfermo, en los restantes no se realizó biopsia por encontrarse contraindicada (54 casos, 12,8%) o porque el enfermo o familiares rechazaron este tipo de exploración (16 casos, 12,8%), sólo en tres pacientes en los que se practicó la biopsia la muestra no fue idónea o insuficiente.

De los 56 casos biopsiados la distribución según anatomía patológica fue:

	<u>Nº casos</u>	<u>%</u>
Hepatoma .....	47 .....	84,00 (*)
Colangiocarcinoma .....	6 .....	10,70
Hepatoblastoma .....	3 .....	5,30

(\*) Uno de los casos era de rara variante: FIBROLAMELAR.

Estos datos coinciden en general con los de la literatura española, a excepción de la serie de FERNÁNDEZ (116), e internacional, CUADRO (LII) , teniendo en cuenta que se excluyen los pacientes pediátricos no ingresados en nuestro Departamento.

3º.- CORRELACIONES DE AFP Y MARCADORES DE LA HEPATITIS B

Actualmente se señala que uno de los factores fundamentales en el desarrollo del CHC es el virus de la hepatitis B; numerosos son los estudios epidemiológicos, geográficos, etc., que relacionan intimamente la incidencia de la infección viral con el hepatoma.

La mayoría de los trabajos se refieren al HBsAg, CUADRO (C) , y los más recientes a los restantes marcadores del virus de la hepatitis B, CUADRO (C) , e incluso al virus delta (107) y de la hepatitis no A y no B (216).

En alguno de los estudios se ha señalado que portadores del HBsAg, tienen mayores concentraciones de AFP (376), circunstancia no comprobada en nuestra serie.

Las correlaciones entre casos con AFP (+) y positividad del HBsAg se exponen en el CUADRO (C) .

4º.- DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO

A) EDAD: Las neoplasias primarias de hígado

son raras en edades infantiles y juveniles y aunque, en parte, se sabe de nuestro ámbito de estudio, hay que destacar que en dichas edades se presenta una mayor proporción de tumores de células inmaduras (Hepatoblastoma 5,30%), y en donde también se han descrito casos de transmisión familiar del virus de la hepatitis B con aparición de hepatoma en varios miembros de una misma familia del HBsAg (149, 193). Uno de nuestros casos, de 20 años de edad, era portador. En estas edades es también donde suelen presentarse los varios casos de neoplasias mesenquimales.

Especial mención merece, por su buen pronóstico, la variante de hepatoma fibrolamellar tiene predominante elección por estas edades juveniles, ya que tratado quirúrgicamente, se consiguen supervivencias largas.

Hemos tenido la oportunidad de observar un caso PÉREZ BLANCO (346) de una mujer de 22 años de edad y que revisada recientemente, (a los tres años de la exéresis), continúa asintomática.

Del resto de nuestra serie observamos en edades jóvenes pocos casos (4 con menos de 30 años, que representan el 3,2%).

La distribución por edades se expone en los CUADROS (LXIV-LXIX), de ello se infiere que predominan en las tres décadas comprendidas entre los 50-80 años, salvo la excepción de los países africanos en que la máxima incidencia es entre los 30-50 años.

B) SEXO: El CPH es una neoplasia maligna con predominio mundial por el sexo masculino que oscila según las diferentes series entre 3:1 a 10:1. Esta predilección no está suficientemente explicada, pues aunque el etilismo uno de los factores etiopatogénicos de mayor interés, es fundamentalmente masculino, hay otros que contribuyen de igual manera en ambos sexos, así la infección por el virus de la hepatitis B, la posible intervención de aflatoxinas, etc.; otros factores como los anovulatorios desviarian la balanza hacia el lado femenino y los agentes industriales hacia el varón.

El análisis de nuestra serie a este respecto pone en evidencia que el 70,63% (89 casos) pertenecían al sexo masculino y el 29,37% (37 casos) al femenino. Estos valores concuerdan con los de la literatura española en la que las proporciones mínimas de varones las aporta ALCALÁ-SANTAELLA (6), en un 50% y las máximas ENRÍQUEZ (104) con un 90% y POVES (357, 358) con el 30,24% y 92,30%, CUADRO (IVL, III).

#### 5º.- TIPO DE HÍGADO EN QUE ASIENTA LA NEOPLASIA

Este aspecto tiene gran interés en el sentido de analizar la etiopatogenia de la enfermedad.

En nuestro país se dan con una incidencia máxima del mundo, el etilismo crónico (junto con Francia e Italia) y la infección por virus de la hepatitis B, junto con Grecia

Los restantes factores: tóxicos industriales, afaltoxinas, etc. tienen, presumiblemente, poca importancia.

El análisis de estos factores en nuestra serie, se exponen en el CUADROS, ( IIL, L, LIII, LV, LVI, LXX, LXII)

Ad).- Terminada la redacción del presente estudio e incluso la bibliografía, han aparecido en la literatura española, (BORDA, (Ad.) y PÉREZ FLORES, (Ad.)), dos importantes trabajos que recogemos en nuestro trabajo y que vienen a confirmar los datos de nuestro estudio.

CUADRO IVL

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HIGADO EN ESPAÑA:

DISTRIBUCIÓN POR SEXO

AUTOR	Nº TOT. CASOS	SEXO MASCUL.		SEXO FEMENINO	
		Nº CAS.	%	Nº CAS.	%
ENRÍQUEZ (104)	10	9	90,00	1	10,00
ESCARTÍN (106)	19	16	84,21	3	15,78
TERES (467)	33	28	84,84		15,70
CARNEADO (63)	10	9	90,00	1	10,00
MUÑOZ (299)	98	75	76,53	23	23,47
HERNÁNDEZ-GUÍO (156)	52	42	84,00	8	16,00
VILLALONGA (489)	117	94	80,30	23	19,70
ARIAS (8)	10	7	70,00	3	30,00
MILLÁN (281)	18	16	88,88	2	11,11
DEL VILLAR (91)	41	36	87,80	5	12,20
REVESTIDO (370)	86	67	77,90	19	22,10
CASTRO-FDEZ (65)	11	9	81,81	2	18,19
POVES (357)	39	36	92,30	3	7,70
MARTÍ (262)	37	26	70,27	11	29,13
POVES (358)	41	37	90,24	4	9,76
ALCALÁ SANTAELLA (6)	46	23	50,00	23	50,00
MAROTO (254)	79	11	58,00	8	42,00
LÓPEZ RIVA (248)	34	28	82,50	6	17,50
PÉREZ BARRIOS (345)	50	41	82,00	9	18,00
BLANES (40)	30	24	79,00	6	21,00
ACTUAL	126	89	71,00	37	29,00

CUADRO IIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO EN ESPAÑA: PERÍODOS

<u>AÑO</u>	<u>AUTOR</u>	<u>POBLACIÓN</u>	<u>PERÍODO</u>
1.969	ENRÍQUEZ (104)	MADRID	1.966-69
1.969	ESCARTÍN (106)	MADRID	1.969-70
1.971	TERES (467)	BARCELONA	1.969-71
1.971	CARNEADO (63)	SEVILLA	1.970-71
1.973	SALA (402)	VALENCIA	----
1.973	MUÑOZ (299)	BARCELONA	1.964-73
1.974	HERNÁNDEZ-GUIÓ (156)	MADRID	1.957-74
1.975	PEDREIRA	BARCELONA	1.970-75
1.975	VILLALONGA (489)	BARCELONA	1.970-75
1.976	GUARDIA (144)	BARCELONA	1.969-75
1.976	VELLOSO (413)	SEVILLA	1.968-74
1.980	ARIAS (18)	SALAMANCA	1.977-78
1.980	MILLÁN (281)	MADRID	1.971-77
1.980	LÓPEZ-RIVA (248)	MADRID	1.971-79
1.980	PONS (354)	SANTANDER	---
1.983	PÉREZ BARRIOS (345)	MADRID	1.974-80
1.983	VILLAR (91)	P. VASCO	1.974-80
1.983	MARTÍ (262)	PAMPLONA	1.978-82
1.984	FDEZ-IZQUIERDO (116)	VALENCIA	1.954-84
1.984	BARRAO CAMPS (30)	MADRID	1.983-84
1.984	REVESTIDO (370)	MADRID	1.967-82
1.985	CASTRO (65)	SEVILLA	1.975-85
1.985	M. SÁNCHEZ (256)	TOLEDO	1.981-84
1.985	GARRIGUES (128)	VALENCIA	1.971-81
1.985	ROLDÁN (389)	CADIZ	1.978-84
1.986	BOMBI (44)	BARCELONA	1.971-84
1.987	BORDA (45)	NAVARRA	1.975-85
1.987	ACTUAL	GRANADA	1.970-87

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: TIPO DE HÍGADO Y SEXO  
ESPAÑA

CUADRO III.

<u>AUTOR</u>	<u>HÍGADO NO CIRRÓTICO</u>			<u>HÍGADO CIRRÓTICO</u>					
	<u>SEXO MASCULINO</u>	<u>SEXO FEMENI.</u>	<u>SEXO MASCU.</u>	<u>SEXO FEMEN.</u>	<u>SEXO MASCU.</u>	<u>SEXO FEMEN.</u>			
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>			
MARTÍ (262)	37	8	21,60	8	21,60	18	48,75	3	8,10
CARNEADO (63)	10	4	40,00	1	10,00	5	50,00	0	0,00
ENRÍQUEZ (104)	11	0	0,00	1	9,10	9	81,80	1	9,10
HERNÁNDEZ-GUIÑO (156)	50	15	30,00	5	10,00	27	50,00	3	6,00
MAROTO (259)	19	0	0,00	0	0,00	11	58,00	8	42,00
LÓPEZ-RIVA (248)	34	4	11,80	2	5,90	24	71,00	4	11,80
ACTUAL	126	24	19,00	15	12,00	63	50,00	24	19,00

CUADRO IL

CARCINOMA PRIMARIO DE HÍGADO EN ESPAÑA: ESTUDIOS  
CLÍNICOS.

<u>AÑO</u>	<u>AUTOR</u>	<u>REGIÓN/PROV.</u>	<u>Nº CASOS</u>
1.969	ESCARTÍN (106)	MADRID	19
1.969	ENRÍQUEZ (104)	MADRID	11
1.971	CARNEADO (63)	SEVILLA	10
1.972	TERES (467)	BARCELONA	36
1.973	MUÑOZ (299)	BARCELONA	98
1.974	HERNÁNDEZ-GUIÓ (156)	MADRID	50
1.974	ALCALÁ-SANTAELLA (6)	MADRID	46
1.974	HITA PÉREZ (163)	MADRID	50
1.975	GUARDIA (144)	BARCELONA	184
1.975	PEDREIRA	BARCELONA	120
1.975	VILLALONGA (489)	BARCELONA	117
1.975	PÉREZ JIMÉNEZ (347)	MADRID	25
1.976	GUARDIA (145)	BARCELONA	89
1.976	VELLOSO (483)	SEVILLA	51
1.980	MILLÁN (281)	MADRID	18
1.980	PONS MORENO (354)	SANTANDER	30

CUADRO II CONTINUACIÓN

CARCINOMA PRIMARIO DE HÍGADO EN ESPAÑA: ESTUDIOS

CLÍNICOS.

<u>AÑO</u>	<u>AUTOR</u>	<u>REGIÓN/PROV.</u>	<u>Nº CASOS</u>
1.981	ARIAS (18)	SALAMANCA	10
1.981	MOREIRA (291)	MADRID	47
1.982	MOREIRA (290)	MADRID	31
1.983	DEL VILLAR (91)	VIZCAYA	41
1.983	MARTÍ (262)	PAMPLONA	37
1.984	BARRAO CAMPS (30)	ZARAGOZA	16
1.985	CASTRO-FDEZ. (65)	SEVILLA	90
1.985	GARRIGUES (128)	VALENCIA	80
1.986	FDEZ. IZQUIERDO (116)	VALENCIA	130
1.986	VILASECA (487)	BARCELONA	16
1.987	BORDA CELAYA (45)	NAVARRA	102
1.987	GRANADOS (142)	MADRID	12
1.987	BARAJAS (27)	MADRID	28
1.987	BARAJAS (29)	MADRID	75
1.987	MAROTO (259)	BARCELONA	19
1.987	ACTUAL	GRANADA	126

CUADRO L

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO EN ESPAÑA:

TIPO DE HÍGADO

<u>AUTOR</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>H. SANO</u>		<u>H. CIRRÓTICO</u>		<u>OTROS</u>
		<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	
ARIAS (18)	10	3	30,00	7	70,00	-
VILLAR (91)	41	9	22,00	32	78,00	-
FDEZ-IZQUIERDO (116)	130	15	11,50	115	88,50	-
HERNÁNDEZ-GUÍO (156)	50	25	50,00	25	50,00	
ENRÍQUEZ (104)	11	1	9,10	10	90,90	-
TERES (467)	33	14	42,50	18	54,50	1
ESCARTÍN (106)	19	4	21,10	15	78,90	-
CASTRO-FDEZ (65)	11	3	27,50	7	63,50	1
BARRAO CAMPS (30)	16	-	-----	16	100,00	-
CARNEADO (63)	10	5	50,00	5	50,00	-
VILLALONGA (489)	117	-	-----	64	54,70	-
MUÑOZ (299)	33	4	12,10	29	87,90	-
MILLÁN (281)	18	4	22,20	14	77,80	-
PONS ROMERO (354)	30	1	3,30	29	96,70	-
REVESTIDO (370)	86	9	10,50	75	87,20	2
BOMBI (44)	110	19	17,30	90	81,80	1
MARTÍ (262)	37	16	43,20	21	56,80	-
BARAJAS (27)	28	-	-----	26	93,00	-
BARAJAS (29)	75	-	-----	73	97,30	2
MAROTO (259)	19	-	-----	19	100,00	-
LÓPEZ-RIVA (248)	34	6	18,00	28	82,00	-
BLANES (40)	30	7	23,30	23	76,70	-
HITA PÉREZ (163)	50	13	26,00	36	72,00	1
PÉREZ-BARRIOS (345)	50	3	6,00	47	94,00	-

CUADRO LI

INCIDENCIA CLÍNICA DE LAS NEOPLASIAS PRIMARIAS  
DE HÍGADO EN ESPAÑA.

<u>AUTOR</u>	<u>Nº INGR. MED. INT.</u>	<u>Nº NEOPLASIAS</u>	<u>%</u>
GUARDIA (144)	25.727	62	0,21
ESCARTÍN (106)	21.000	19	0,09
VILASECA (487)	135.658	184	0,13
MILLÁN (178)	591	18	3,04

CUADRO LII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO EN ESPAÑA:

ANATOMÍA PATOLÓGICA

<u>AUTOR</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>HEPATOCARCINOMA</u>	<u>COLANGIOPCAR</u>	<u>OTROS</u>
ENRÍQUEZ (104)	11	10	1	--
ESCARTÍN (106)	19	14	4	--
TERES (467)	33	33	-	--
ARIAS (18)	10	9	1	-
MILLÁN (281)	16	15	1	
DEL VILLAR (91)	41	33	8	--
REVESTIDO (370)	86	79	5	2(M)
CASTRO-FDEZ (65)	90	90	-	--
BARRAO CAMPS (30)	16	16	-	--
FDEZ IZQUIERDO(116)	130	108	19	3(M)
MUÑOZ (297)	39	36	2	1(HS)
VELLOSO (483)	46	35	6	5(M)
POVES (357)	20	20	-	--
MARTI (262)	37	32	3	1(HB)
POVES (359)	41	41	-	--
ROLDAN (398)	86	78	8	--
BERENGUER (33)	46	44	2	--
ALCALÁ-SANTAELLA(6)	46	40	6	--
BARAJAS (28)	28	26	2	--
LÓPEZ RIVA (248)	34	27	3	3(M)
BLANES (40)	30	25	2	1M-2AH
HITA PÉREZ (163)	50	44	5	1(M)
ACTUAL	56	47	6	3(HB)

HB: HEPATOBLASTOMA. M: MIXTO. S: SARCOMA. HS: HEMANGIOSARCOMA

AH: ADENOCARCINOMA BILIAR

CUADRO LIII

CIRROSIS HEPÁTICA Y CÁNCER DE HÍGADO: ESPAÑA

<u>AUTOR</u>	<u>Nº T. CASOS</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CIRROSIS</u>	<u>%</u>
ARIAS (18)	10	ESPAÑA	7	70,00
VILLAR (91)	41	ESPAÑA	32	78,05
FERNÁNDEZ (116)	130	ESPAÑA	115	88,46
HERNÁNDEZ-GUÍC (156)	50	ESPAÑA	25	50,00
ENRÍQUEZ (104)	11	ESPAÑA	10	91,00
TERES (467)	33	ESPAÑA	18	54,55
ESCARTÍN (106)	19	ESPAÑA	15	78,95
CASTRO (65)	11	ESPAÑA	7	63,64
BARRAO CAMPS (30)	16	ESPAÑA	16	100,00
CARNEADO (63)	10	ESPAÑA	5	50,00
VILLALONGA (489)	117	ESPAÑA	64	54,70
MUÑOZ (299)	33	ESPAÑA	29	87,88
MILLÁN (281)	18	ESPAÑA	14	77,78
PONS ROMERO (354)	30	ESPAÑA	29	96,67
REVESTIDO (370)	86	ESPAÑA	75	87,21
BOMBI (44)	110	ESPAÑA	90	81,82
BORDA (45)	102	ESPAÑA	25	24,51
BERENGUER (33)	44	ESPAÑA	43	97,73
MARTÍ (262)	37	ESPAÑA	21	56,76
ALCALÁ-SANTAELLA (6)	46	ESPAÑA	28	60,87
PÉREZ-BARRIOS (345)	50	ESPAÑA	47	94,00
ACTUAL	126	ESPAÑA	91	72,22

CUADRO LIV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO EN ESPAÑA:

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

<u>AUTOR</u>	<u>NºCS.</u>	<u>Nº(b)</u>	<u>Nº(b1)</u>	<u>Nº(n)</u>	<u>Nº(Cc)</u>	<u>Nº(Hc)</u>	<u>OTR</u>
GUARDIA (144)	89	37	28	24	--	--	--
ARIAS (18)	10	10	--	--	1	9	--
VILLAR (91)	41	--	--	41	8	33	--
FDEZ. IZQDO. (116)	130	84	--	46	19	108 3(m)	
FDEZ.-GUIO (156)	50	25	--	25	--	--	--
ENRÍQUEZ (104)	11	--	--	11	1	10	--
TERES (467)	33	33	--	--	--	33	--
ESCARTÍN (106)	19	19	--	--	4	14 1(m)	
CASTRO-FDEZ (65)	90	90	--	--	--	90	--
BARRAO CAMPS (30)	16	16	--	--	--	16	--
VELLOSO (483)	51	43	--	8	6	35 5(m)	
VILLALONGA (489)	117	91	--	24	--	--	--
MUÑOZ (299)	98	--	--	33	--	--	--
MILLÁN (281)	18	16	--	--	1	15	--
PONS ROMERO (354)	30	10	--	18	--	18	--
REVESTIDO (370)	86	--	--	86	5	79 2(m)	
BORDA (45)	102	6	71	--	--	--	--
MARTÍ (262)	37	--	37	37	3	32 2(m)	
LÓPEZ-RIVA (248)	34	--	--	34	3	27 3(m)	
BLANES (40)	--	--	--	30	3	25 3(1m)	

b: Biopsia transparietal; b1: Biopsia laparoscópica; n: Neoplasia; Cc: Colangiocarcinoma; Hc: Hepatocarcinoma; OTR: Otros.

CUADRO LV

INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO  
EN LA CIRROSIS HEPÁTICA: ESPAÑA

<u>AUTOR</u>	<u>PAÍS</u>	<u>NºTOT. CASOS</u>	<u>NºCIRROSIS</u>	<u>%</u>
ARIAS (18)	ESPAÑA	10	7	70,00
VILLAR (489)	ESPAÑA	41	32	78,05
FERNÁNDEZ (116)	ESPAÑA	130	115	88,46
HERNÁNDEZ-GUIÓ (116)	ESPAÑA	50	25	50,00
ENRÍQUEZ (104)	ESPAÑA	11	10	91,00
TERES (467)	ESPAÑA	33	18	54,55
ESCARTÍN (106)	ESPAÑA	19	15	78,95
CASTRO (65)	ESPAÑA	11	7	63,64
BARRAO COMPS (30)	ESPAÑA	16	16	100,00
CARNEADO (63)	ESPAÑA	10	5	50,00
VILLALONGA (489)	ESPAÑA	117	64	54,70
MUÑOZ (299)	ESPAÑA	33	29	87,88
MILLAN (281)	ESPAÑA	18	14	77,78
PONS ROMERO (354)	ESPAÑA	30	29	96,67
REVESTIDO (370)	ESPAÑA	86	75	87,21
BOMBI (44)	ESPAÑA	110	90	81,82
BORDA (45)	ESPAÑA	102	25	24,51
BERENGUER (33)	ESPAÑA	44	43	97,73
MARTÍ (262)	ESPAÑA	37	21	56,76
ALCALÁ-				
SANTAELLA (6)	ESPAÑA	46	28	60,87
ACTUAL	ESPAÑA	126	91	72,22

CUADRO LVI

INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS DE HÍGADO EN LA  
CIRROSIS HEPÁTICA: ASIA

<u>AUTOR</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº TOT. CASOS</u>	<u>Nº CIRROSIS</u>	<u>%</u>
OKUDA (217)	JAPÓN	4.031	1.827	45,32
AKAGI (4)	JAPÓN	105	90	85,70
KUBO (215)	JAPÓN	124	52	41,94
OMATA (331)	JAPÓN	32	22	68,27
NAKANUMA (309)	JAPÓN	181	92	50,83
KISHI (204)	JAPÓN	57	19	33,30
TAMURA (462)	JAPÓN	23	21	91,30
NAGASUE (203)	JAPÓN	24	19	79,17
NAGASUE (302)	JAPÓN	100	80	80,00
NAKASHIMA (310)	JAPÓN	232	203	87,50
OKAMOTO (320)	JAPÓN	226	139	77,20
MATSUMOTO (265)	JAPÓN	96	56	58,40
OKUDA (326)	JAPÓN	426	381	89,44
LINGAO (245)	FILIPINAS	104	78	75,00

CUADRO LVII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO EN ESPAÑA: NECROPSIAS

<u>AUTOR</u>	<u>Nº NECROPSIAS</u>	<u>AÑO</u>	<u>Nº NEOPL.</u>	<u>%</u>
ENRÍQUEZ (104)	1.266	1.969	11	0,86
MUÑOZ (299)	823	1.973	33	4,00
HERNÁNDEZ-GUIÓ (156)	1.727	1.974	25	1,40
BLANES (40)	1.990	1.978	30	1,51
GUARDIA (144)	1.415	1.976	24	1,65
VELLOSO (483)	1.590	1.976	9	0,55
VILASECA (487)	1.561	1.978	30	1,92
OLIVA (327)	2.453	1.978	40	1,60
AROCA (19)	7.270	1.978	28	0,39
LÓPEZ-RIVA (248)	1.150	1.980	34	2,96
FDEZ-IZQUIERDO (116)	5.696	1.984	39	0,68
BOMBI (44)	4.504	1.986	110	3,40

CUADRO LVIII

INCIDENCIA NECRÓPSICA DE LAS NEOPLASIAS PRIMARIAS

DE HÍGADO: EUROPA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>NºNECROPSIAS</u>	<u>NºCHC</u>	<u>%</u>
GALL (126)	1.960	DINAMARCA	14.881	104	0,70
BRAS (50)	1.961	G. BRETAÑA	7.217	41	0,57
BRAS (50)	1.961	SUIZA	23.470	109	0,42
SYMEONIDIS (457)	1.964	GRECIA	7.464	164	2,20
MANDERSON (254)	1.965	G. BRETAÑA	29.160	178	0,61
PEQUINET (343)	1.967	FRANCIA	2.540	42	1,60
OHLSSON (319)	1.965	SUECIA	8.837	121	1,37
MAC SWEEN (253)	1.974	G. BRETAÑA	21.565	100	0,61

CUADRO LIX

INCIDENCIA NECRÓPSICA DE LAS NEOPLASIAS PRIMARIAS

DE HÍGADO: ASIA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>NºNECROPSIAS</u>	<u>NºCHC</u>	<u>%</u>
TULL (475)	1.932	SINGAPUR	17.664	134	0,76
SHANMUGARTNAM (423)	1.961	SINGAPUR	9.892	94	5,30
MIYAKE (285)	1.961	JAPÓN	6.429	152	2,36
MORI (292)	1.967	JAPÓN	3.232	59	1,80
YING (510)	1.963	CHINA	3.498	107	3,08
STRONG (452)	1.920-31	CHINA		139	7,18
STRONG (452)	1.932-44	CHINA		446	5,44

CUADRO LX

INCIDENCIA NECRÓPSICA DE LAS NEOPLASIAS PRIMARIAS

DE HÍGADO: ÁFRICA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº NECROPSIAS</u>	<u>Nº CHC</u>	<u>%</u>
STEINER (449)	1.960	NIGERIA	2.000	26	1,30
DAVIES (89A)	1.961	UGANDA	5.728	108	1,90

CUADRO LXI

INCIDENCIA NECRÓPSICA DE LAS NEOPLASIAS PRIMARIAS

DE HÍGADO: AMÉRICA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº NECROPSIAS</u>	<u>Nº CHC</u>	<u>%</u>
GUSTAFON (147)	1.937	U.S.A.	24.000	62	0,26
HOYNE (167)	1.947	U.S.A.	16.303	31	0,91
SPATT (444)	1.948	U.S.A.	4.731	11	0,23
EDMONDSON (99)	1.954	U.S.A.	48.900	100	0,21
MAC DONALD (252)	1.957	U.S.A.	23.114	108	0,47
SCHUPBACH (417)	1.957	U.S.A.	797	14	1,76
EDMODSON (98)	1.958	U.S.A.	50.000	107	0,21
STEINER (449)	1.960	U.S.A.	230	13	5,70
STEINER (449)	1.960	U.S.A.	35.292	83	0,25
MOSHER (293)	1.960	U.S.A.	15.388	88	0,57
MATTHEWS (266)	1.960	U.S.A.	15.139	33	0,22
BRAS (50)	1.961	U.S.A.	1.833	23	1,30
SAGEBIEL (399)	1.963	U.S.A.	8.714	52	0,60
PAATTON (340)	1.963	U.S.A.	12.980	60	0,46
CORUCHET (78)	1.969	U.S.A.	1.828	2	0,26
STRONG (452)	1.920-31 CANADÁ		1.828	2	0,10
STRONG (452)	1.932-44 CANADÁ		7.340	16	0,26

CUADRO LXII

INCIDENCIA NECRÓPSICA DE LAS NEOPLASIAS PRIMARIAS  
DE HÍGADO: AMÉRICA LATINA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº NECROP.</u>	<u>Nº CHC</u>	<u>%</u>
HERMOSILLA (155)	1.950	CHILE	4.337	16	0,36
SOARES (440)	1.954	BRASIL	1.280	6	0,46
TIRIRICA (481)	1.932	BRASIL	2.400	4	0,17
MENEZES (519)	1.947	BRASIL	2.289	9	0,39
CARVALHO (519)	1.952	BRASIL	2.797	16	0,52
DOLES (481)	1.964	BRASIL	278	6	2,15
CHAPADEIRO (519)	1.965	BRASIL	7.000	4	0,05
BROCK (57)	1.957	COLOMBIA	1.827	27	1,48
UMAÑA (477)	1.961	GUATEMALA	1.000	7	0,87
PALACIO (337)	1.962	ARGENTINA	10.193	55	0,55
FINDOR (481)	1.964	ARGENTINA	6.795	11	0,16
SOLERA (276)	1.964	COSTA RICA	3.000	25	0,83
SABONGE (398)	1.964	PANAMÁ	8.756	26	0,29
FERNÁNDEZ (115)	1.965	EL SALVADOR	3.791	16	0,42
LÓPEZ-CORELLA (24611.867)		MEJICO	6.558	37	0,56
FONSECA (481)	1.964	GUAYANA HOLAN.	3.964	7	0,17

CUADRO LXIII

INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS DE HÍGADO

EN LA CIRROSIS HEPÁTICA: EUROPA

<u>AUTOR</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº TOT. CASOS</u>	<u>Nº CIRROSIS</u>	<u>%</u>
JOHNSON (186)	G. BRETAÑA	57	29	50,88
ATTALI (22)	FRANCIA	197	173	88,00
NORREDAM (317)	DINAMARCA	37	28	76,60
RAIMONDO (366)	ITALIA	79	68	86,07
BASSENDINE (31)	G. BRETAÑA	24	19	79,17
THEODOROPOULOS (468)	GRECIA	189	77	40,74
JOHNSON (184)	DINAMARCA	50	30	60,00
DAVIDSON (89)	G. BRETAÑA	85	35	48,18

CUADRO LXIV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO. DISTRIBUCIÓN

POR EDADES: ÁFRICA

<u>AUTOR</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>EDAD/AÑOS</u>		<u>MEDIA</u>
			<u>MIN.</u>	<u>MAX.</u>	
VOGEL (493)	UGANDA	184	20	60	40,0
TONDER (480)	SUDÁFRICA	242	18	81	49,00
OLWENY (329)	UGANDA	139	9	75	35,00
HARRISON (152)	UGANDA	36	16	65	38,00

CUADRO LXV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO. DISTRIBUCIÓN

POR EDADES: U.S.A.

<u>AUTOR</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>EDAD/AÑOS</u>	<u>MEDIA</u>
LIN-BONGARD (243)	U.S.A.	86	23 90	56,00
IHDÍ (171)	U.S.A.	37	15 69	53,00
CURUCHET (78)	U.S.A.	65	17 85	53,00
MAC SWEEN (253)	U.S.A.	100	23 99	62,00
SANFORD (406)	U.S.A.	38	27 78	57,00

CUADRO LXVI

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO. DISTRIBUCIÓN

POR EDADES: EUROPA

<u>AUTOR</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>EDAD/AÑOS</u>	<u>MEDIA</u>
JOHNSON (186)	G.BRETAÑA	57	16 76	52,00
BASSELINE (31)	G.BRETAÑA	24	16 75	55,00
JOHNSON (184)	DINAMARCA	50	27 72	52,00
DAVIDSON (89)	G.BRETAÑA	85	15 83	49,00

CUADRO LXIX

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO. DISTRIBUCIÓN

GEOGRÁFICA POR EDADES: ASIA

<u>AUTOR</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>EDAD/AÑOS</u>	<u>MEDIA</u>
ILARDI (173)	CHINA	18	22 57	47,00
LAI (220)	HONG-KONG	211	16 78	47,00
KEW (2015)	JAPÓN	75	9 75	42,00
KUBO (215)	JAPÓN	124	21 76	55,00
NAKANUMA (309)	JAPÓN	181	29 86	57,00
KISHI (204)	JAPÓN	57	21 77	44,00
OKAZAKI (322)	JAPÓN	8?	29 82	55,00
HSU (157)	JAPÓN	284	9 74	41,00
KOJIRO (209)	JAPÓN	24	37 77	57,00
EBARA (96)	JAPÓN	22	45 71	58,00
NAKASHIMA (310)	JAPÓN	232	19 80	49,00
OKAMOTO (321)	JAPÓN	221	22 77	57,00
MATSUMOTO (235)	JAPÓN	96	27 80	53,00
KAKIZOI (188)	JAPÓN	14	46 71	59,00
KUBO (216)	JAPÓN	31	42 78	57,00
JOISHI (187)	MALASIA	20	35 65	49,00
CHEN (69)	TAIWAN	13	29 86	57,00
TONG (470A)	TAIWAN	55	23 64	48,00

CUADRO LXX

INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO  
EN LA CIRROSIS HEPÁTICA: ÁFRICA

<u>AUTOR</u>	<u>PAÍS</u>	<u>NºTOT. CASOS</u>	<u>NºCIRRO.</u>	<u>%</u>
COHEN (75)	SUDÁFRICA	50	40	80,00
STEINER (447)	UGANDA	50	100	50,00

CUADRO LXXI

INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO  
EN LA CIRROSIS HEPÁTICA: U.S.A.

<u>AUTOR</u>	<u>PAÍS</u>	<u>NºTOT. CASOS</u>	<u>NºCIRROSIS</u>	<u>%</u>
CHLEBOWSKI (71)	U.S.A.	121	76	63,00
IHDI (272)	U.S.A.	37	18	48,64
MAC SWEEN (253)	U.S.A.	100	64	64,00
CRUICKSHAND (81)	U.S.A.	111	58	52,25
OMATA (330)	U.S.A.	50	22	44,00

B). VIRUS Y NEOPLASIAS

Mientras que en patología animal se conocen multitud de neoplasias de etiología viral, en el hombre este hecho es raro, siendo en la mayoría de los casos de conocimiento reciente.

El virus de EPSTEIN BARR, ha sido el primer agente causal implicado en el desarrollo de enfermedad infecciosa "mononucleosis infecciosa" y enfermedad neoplásica "linfoma de BURKITT", también se le ha relacionado con el carcinoma nasofaringeo de la India (linfoepitelioma). El virus del herpes hominis tipo II asociado al herpes genital recidivante, se ha relacionado con el cáncer de cérvix uterino.

El virus de la hepatitis B se ha propuesto como uno de los principales factores etiológicos del cáncer primario de hígado y en los últimos años el retrovirus HTLV-III agente causal del SIDA y también de algunos tumores como el sarcoma de KAPOSI.

VIRUS DE LA HEPATITIS B Y HEPATOMA

La implicación del virus de la hepatitis B como agente causal del hepatoma se basa en argumentos de muy diversa índole, pudiéndose resumir en las siguientes:

1.- EPIDEMIOLÓGICOS.

2.- VIROLÓGICOS.

3.- CLÍNICOS.

4.- ANATOMOPATOLÓGICOS.

Ad.- ALCOHOL, VIRUS HEPATITIS B Y HEPATOMAS.

En la década de los sesenta aparecen las primeras comunicaciones que relacionan el virus de la hepatitis B con el hepatocarcinoma, comprobándose en casos aislados (376), o en series pequeñas, la positividad del antígeno Australia (antígeno de superficie de la hepatitis B, HBsAg) en pacientes con hepatomas. En los años siguientes se confirma que esto no es un hecho casual ni esporádico, comunicándose series y revisiones que abordan el tema en análisis multifactorial, CUADRO (LXXII, LXXIII-LXXXVIII).

1.- ARGUMENTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

La incidencia de la hepatitis B y de la colonización de este virus en sanos es muy bien conocida en la mayoría de los países del mundo en base a:

- Facilidad de detección.
- Facilidad de control en grandes masas de población a través de los estudios en donantes de sangre.

La detección del hepatoma goza de ciertos privilegios para el diagnóstico en vida y postmorten:

- La mayoría de los enfermos ingresan en hospitales, dada la severidad del cuadro clínico.
- En el diagnóstico se utilizan pruebas biológicas e instrumentales de gran sensibilidad y especificidad.
- Hay grandes posibilidades de confirmación histo-patológica (biopsia) y de necropsia.

Aunque nuestro trabajo no se ha orientado en el estudio epidemiológico, todos los enfermos con el diagnóstico de "hepatoma", estuvieron ingresados practicándoles numerosas exploraciones instrumentales, que han ido cambiando de acuerdo con los avances técnicos (introducidos escalonadamente en las últimas dos décadas) y el empleo de mejores y más exactas pruebas bioquímicas.

## 2.- ARGUMENTOS VIROLÓGICOS.

Se basan en varios puntos:

A.- Serológicos: Desde el descubrimiento del Ag Australia "agente" causal de la hepatitis B comenzaron a practicarse estudios en enfermos con diversas hepatopatías: hepatitis agudas y crónicas, cirrosis de diversa índole, neoplasias hepáticas, etc., encontrando en algunos casos de éstas, tests positivos, PRINCE (362), AKDAMAR (5), pero es a partir de los importantes trabajos de

VOGEL (493, 494) en Uganda (quien estudió 45 y 35 casos de neoplasias hepáticas primarias, encontrando el 40% y 42% de portadores del HBsAg).

Numerosos estudios en todos los continentes del mundo, han investigado esta relación virus-neoplasia  
*CUADRO LXXII, LXIII-LXVIII.*

Las positividades del HBsAg oscilan según los datos que se exponen en el siguiente CUADRO LXXII.

CUADRO LXXII

	RANGO (%)	MEDIA (%)
Europa	0,00-60,54	30,27
América (USA)	3,60-81,80	42,70
Asia	16,60-92,00	54,30
Africa	32,10-76,00	54,05

En España los primeros casos de positividad fueron aportados por GUARDIA (145) y RODRÍGUEZ CUARTERO (376), la proporción de positividades es también muy variable en las series con escasas determinaciones no se encontró ningún caso de positividad, y entre las más numerosas como las de BORDA (45), quien entre 97 casos sólo encontró seis casos positivos (6,20%), mientras que la de GARRIGUETS

(128) y la nuestra dan elevada proporción de positividades (38,30%), siendo la mayor la de POVES (358), con el 55%. Haciendo una media de todos estos estudios nos da como resultado que en España (segundo país de Europa, después de Grecia en la incidencia por virus de la hepatitis B) la proporción de portadores del HBsAg es del 19,61%, CUADRO LXXXIII.

El descubrimiento de un segundo antígeno ligado a la nucleocápside viral -HBcAg- ha permitido introducir en las investigaciones los antígenos del "Core" (HPCAg) y sobre todo los anticuerpos (anti-HBc), parámetro más sensible y duradero de infección por el virus de la hepatitis B.

Los diversos estudios mundiales CUADROS (\*), dan unas proporciones que oscilan entre el 24% en la serie de MAUPAS (267) en USA, la de BRECHOT (55) en Francia con el 40% y las muy elevadas de MAUPAS (267) y LAROUZE (223) en el Senegal, KUBO (216) con 74,70% en Japón y NORREDAM (317) en Dinamarca con el 97,30%.

En nuestra serie los anti-HBc se determinaron en 20 pacientes, CUADRO XV, encontrando 7 casos positivos (31,58%) similar a lo que observamos con el HBsAg.

El análisis del anti-HBs, expresión del estado defensivo del sujeto investigado en las diversas series examinadas da proporciones considerablemente menores que las de HBsAg, CUADRO LXXXIX y en nuestra serie del 26,32%, CUADRO XV.

(\*). LXXVIII-LXXXII.

CUADRO LXXXIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: HBsAg (ESPAÑA)

<u>AUTOR</u>	<u>TOTAL CASOS</u>	<u>HBsAg</u>		
		<u>Nº DET.</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
SOLÍS (443)	53	32	2	6,25
ARIAS (18)	10	10	1	10,00
HERNÁNDEZ-GUIÓ (156)	50	8	0	00,00
TERES (467)	33	31	10	33,30
CASTRO-FDEZ (65)	11	6	0	00,00
VILLALONGA (489)	117	67	15	23,30
PONS ROMERO (354)	30	30	8	26,60
GARRIGUES (128)	80	47	18	38,29
BORDA (45)	102	97	6	6,20
MARTÍ (262)	37	18	1	5,50
POVES (358)	41	41	22	55,00
PÉREZ BARRIOS (345)	50	41	5	12,10
ACTUAL	126	65	25	38,40

CUADRO LXXIV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: HBsAg EN EUROPA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CAS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
HADZIYANNIS (148)	1.970	GRECIA	13	4	30,80
THEODOROPOULOS (468)	1.970	GRECIA	77	44	57,00
REED (368)	1.973	INGLATERRA	38	9	24,00
BOURGEAUX (49)	1.973	FRANCIA	32	1	3,12
MARSHALL (216)	1.977	INGLATERRA	24	6	25,00
TRICHOPOULOS (474)	1.977	GRECIA	80	39	48,75
MAUPAS (267)	1.979	FRANCIA	291	151	51,90
BASSENDINE (261)	1.982	INGLATERRA	27	4	14,81
BRECHOT (555)	1.982	FRANCIA	20	0	0,00
PIROVINO (315)	1.983	SUIZA	75	20	30,80
GIANNOULIS (132)	1.984	GRECIA	20	8	42,00
MARKHAM (2585)	1.985	INGLATERRA	16	2	12,50
ATTALI (22)	1.985	FRANCIA	96	17	18,00
ZAMAN (514)	1.985	DINAMARCA	42	9	21,43
NORREDAM (317)	1.986	DINAMARCA	37	24	60,54
CORROCHER (775)	1.986	ITALIA	24	9	36,00
LAUNOIS (Ad.)	1.986	FRANCIA	37	7	18,00

CUADRO LXXV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: HBsAg EN AMÉRICA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
FRINCE (362)	1.971	U.S.A.	55	2	3,60
AKDAMAR (5)	1.971	U.S.A.	9	1	11,10
OMATA (330)	1.978	U.S.A.	50	13	26,00
HEIWARD (158)	1.982	U.S.A. (*)	11	9	81,80
LIN-BONG. (243)	1.983	U.S.A.	36	15	42,00
CHLEBOWSKI (71)	1.984	U.S.A.	64	52	81,25
IHDE (171)	1.985	U.S.A.	37	10	27,30
WILLIAM (504a)	1.971	U.S.A.	11	8	72,73
VELASCO (482)	1.971	CHILE	5	3	60,00

CUADRO LXXVI

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: HBsAg EN ÁFRICA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
VOGEL (414)	1.970	UGANDA	45	18	40,00
VOGEL (493)	1.974	UGANDA	35	15	42,00
LAROUZE (223)	1.976	SENEGAL	28	9	32,10
COHEN (75)	1.979	SUDÁFRICA	50	36	76,00
OLWENY (329)	1.980	UGANDA	55	25	45,00
KEW (202)	1.982	SUDÁFRICA	234	145	62,00

(\*) : ESQUIMALES.

CUADRO LXXVII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: HBsAg EN ASIA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
SIMONS (431)	1.971	SINGAPUR	114	3	2,63
TONG (470a)	1.971	TAIWAN	55	44	80,00
KUBO (215)	1.977	JAPÓN	124	57	46,00
ILARDI (173)	1.980	CHINA	13	11	84,60
OKUDA (217)	1.980	JAPÓN	604	266	40,70
GIBSON (135)	1.980	HONG-KONG	179(*)	149	83,00
PALMER (339)	1.981	TAIWAN	223	121	54,30
LAI (220)	1.981	HONG-KONG	20	19	95,00
AKAGI (4)	1.981	JAPÓN	105	58	55,20
NAKASHIMA (310)	1.981	JAPÓN	182	66	36,30
JOISHI (187)	1.982	MALASIA	20	16	80,00
OKUDA (326)	1.982	JAPÓN	714	265	37,11
LAM (221)	1.982	HONG-KONG	117	96	82,00
MATSUMOTO (265)	1.982	JAPÓN	85	48	56,50
NAKAMURA (307)	1.983	JAPÓN	17(.)	10	64,70

CUADRO LXXVII CONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: HBsAg EN ASIA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
NAKAMURA (307)	1.983	JAPÓN	59(..)	39	67,80
KISHI (204)	1.983	JAPÓN	57	27	47,20
CHEN (59)	1.983	TAIWAN	13	12	92,00
HSU (157)	1.983	JAPÓN	163	88	53,00
LIN (240)	1.984	TAIWAN	92	60	65,20
KOBAYASHI (205)	1.984	JAPÓN	95	8	12,50
NAGASUE (302)	1.984	JAPÓN	76	24	31,58
KINGSTON (203)	1.985	ARABIA SAUDÍ <sup>104</sup>	62	60,00	
OKADA (320)	1.985	JAPÓN	12	2	16,67
OKAZAKI (322)	1.985	JAPÓN	50	17	34,00
NAKANUMA (309)	1.985	JAPÓN	54	16	29,63
NAGASUE (303)	1.986	JAPÓN	24	4	16,67
TAMURA (462)	1.986	JAPÓN	23	3	13,04
EBARA (96)	1.986	JAPÓN	22	3	13,60
NORREDAM (317)	1.986	THAILANDIA	37	24	64,90

(\*) CHC en hígado cirrótico.

(.) CHC en hígado sano.

(..) CHC en no alcohólicos.

CUADRO LXXVIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ANTI-HBs EN EUROPA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
TRICHOPOULOS (474)	1.977	GRECIA	80	7	8,75
GIANNOULIS (132)	1.984	GRECIA	19	2	13,00
MAUPAS (267)	1.979	FRANCIA	291	47	16,10
BRECHOT (55)	1.982	FRANCIA	20	4	20,00
ATTALI (22)	1.985	FRANCIA	96	3	3,10
MARSHALL (261)	1.977	G.BRETANIA	24	2	8,30
BASSENDINE (31)	1.982	G.BRETANIA	27	4	14,80
NORREDAM (317)	1.986	DINAMARCA	13	7	53,90

CUADRO LXXIX

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ANTI-HBs EN ÁFRICA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
VOGEL (493)	1.974	UGANDA	150	57	38,00
LAROUZE (223)	1.976	SENEGAL	28	7	25,00

CUADRO LXXX

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ANTI-HBs EN ASIA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
KUBO (215)	1.977	JAPÓN	124	21	16,90
KUBO (216)	1.978	JAPÓN	214	49	23,00
OKUDA (217)	1.980	JAPÓN	449	87	17,40
OKUDA (326)	1.982	JAPÓN	474	106	22,37
KISHI (204)	1.983	JAPÓN	57	5	9,40
OKADA (320)	1.985	JAPÓN	12	3	25,00
TAMURA (462)	1.986	JAPÓN	23	8	34,78
NAGASUE (303)	1.986	JAPÓN	24	7	29,17
EBARA (96)	1.986	JAPÓN	16	9	56,30
LINGAO (245)	1.981	FILIPINAS	85	25	29,41
JOISHY (187)	1.982	MALASIA	20	20	100,00

CUADRO LXXXI

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO Y ANTI-HBs: ASIA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
KUBO (215)	1.977	JAPÓN	124	21	16,90
KUBO (216)	1.978	JAPÓN	214	49	23,00
OKUDA (217)	1.980	JAPÓN	449	87	17,40
OKUDA (326)	1.982	JAPÓN	474	106	22,37
KISHI (204)	1.983	JAPÓN	57	5	9,40
OKADA (320)	1.985	JAPÓN	12	3	25,00
TAMURA (462)	1.986	JAPÓN	23	8	34,78
NAGASUE (303)	1.986	JAPÓN	24	7	29,17
EBARA (96)	1.986	JAPÓN	16	9	56,30
LINGAO (245)	1.981	FILIPINAS	85	25	29,41
JOISHI (187)	1.982	MALASIA	20	20	100,00

CUADRO LXXXII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO Y ANTI-HBs: EUROPA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
TRICHOPOULOS (474)	1.977	GRECIA	80	7	8,75
GIANNOULIS (132)	1.984	GRECIA	19	2	13,00
MAUPAS (267)	1.979	FRANCIA	291	47	16,10
BRECHOT (55)	1.982	FRANCIA	20	4	20,00
ATTALI (22)	1.985	FRANCIA	96	3	3,10
MARSHALL (261)	1.977	G. BRETAÑA	24	2	8,30
BASSELINE (31)	1.982	G. BRETAÑA	27	4	14,80
NORREDAM (317)	1.986	DINAMARCA	13	7	53,90

CUADRO LXXXIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO Y ANTI-HBs: ÁFRICA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
VOGEL (495)	1.974	UGANDA	150	57	38,00

CUADRO LXXXIX

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ANTI-HBc

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº (+)</u>	<u>%</u>
MAUPAS (267)	1.975	SENEGAL	43	41	95,00
MAUPAS (267)	1.975	SENEGAL	28	25	89,20
LAROUZE (223)	1.976	SENEGAL	28	25	89,20
MAUPAS (267)	1.975	MALI	24	17	71,00
MAUPAS (267)	1.975	U.S.A.	21	5	24,00
MAUPAS (267)	1.975	HONG-KONG	37	26	70,00
KUBO (215)	1.977	JAPÓN	124	90	72,60
KUBO (216)	1.978	JAPÓN	17	11	74,71
KUBO (216)	1.978	JAPÓN	214	174	81,30
BASSENDINE (31)	1.978	INGLATERRA	24	16	66,70
PONS (354)	1.980	ESPAÑA	30	21	70,00
BRECHOT (55)	1.982	FRANCIA	20	8	40,00
PIROVINO (351)	1.983	SUIZA	44	26	58,70
NORREDAM (317)	1.985	DINAMARCA	37	36	97,30

MAUPAS indica que estos son detectados en alta proporción en la población testigo, es mucho menor en hepatitis, cirrosis y hepatoma.

Los restantes marcadores, sistema HBeAg y anti-HBe tuvieron una escasa porporción de positividad en nuestra serie, 5,26 y 15,38% respectivamente.

Finalmente el antígeno delta se estudió sólo en un caso, siendo negativo se desconoce la posible significación e implicación etiopatogénica que puede tener en el hepatoma, CRAXI (79), RAIMONDO (366), encuentra una prevalencia del 10,10% entre 79 pacientes con hepatoma y GOVINDARAJAN (141) entre 39 pacientes con carcinoma hepatocelular con HBsAg positivo, sólo uno (2,50%) tenía el antígeno delta positivo.

B.- Hística: El virus de la hepatitis B ó sus antígenos puede ser detectado -inclusiones intrahepatocitarias- en el curso de ciertas hepatitis virales, cirrosis posthepatitis y carcinoma hepático. Ello se puede realizar con técnicas de histología convencional microscopia electrónica e inmunofluorescencia, investigación no abordada por nosotros en nuestro estudio.

### 3.- ARGUMENTOS CLÍNICOS.

Los argumentos clínicos tienen especial interés en los países del tercer mundo en donde el alcoholismo es

raro y en cambio la infección por el virus de la hepatitis B es muy grande (áreas de máxima incidencia).

En los antecedentes de los pacientes con CHP se encuentran episodios de ictericia (*hepatitis B*) en el 30-50% de los sujetos, (268), que aunque imposible, a posteriori, de discernir con exactitud la etiología de dicha ictericia, la indagación clínica puede sospechar, por la forma de presentación y evolución, que se trata de una hepatitis.

En Europa y América del Norte, este antecedente, es inferior (15-20%). Por otra parte hay otra base clínica importantísima (dejando aparte los casos de hepatoma con "hepatitis B" familiar), es la frecuentísima asociación cirrosis-hepatoma dominante en todas las estadísticas mundiales, ETIENNE (107) , CUADROS LVI,LXIII,LXX, habiéndose comprobado que entre la instauración de la cirrosis y aparición del hepatoma hay al menos una fase latente de cinco años.

En nuestra serie se presentó hígado cirrótico en 66 casos (54,40%), aunque la frecuente coexistencia de etilismo crónico e infección por el virus de la hepatitis B hace posible una valoración de uno y de otro factor y si la coexistencia de ambos "potencia" el desarrollo de hepatoma.

En nuestra serie hubo:

	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
Sólo etilismo	31	24,60
Sólo infección virus HB	25	38,80
Ambos factores	19	15,08

4.- ARGUMENTOS ANATOMOPATOLÓGICOS.

La forma de cómo el virus se recombinan con el DNA de los hepatocitos, ha sido recientemente aclarada, BRECHOT (55).

Pero cómo se producen los cambios displásicos en el tejido hepático, son por el momento un enigma, habiéndose señalado no sólo con el virus de la hepatitis B, (55), sino también con el no A, no B (107).

C). ENZIMAS Y HEPATOMA

1) TRANSAMINASAS.

A las transaminasas -GOT y GPT- enzimas de necrosis por excelencia, se les ha prestado escaso interés en el CPH.

En el CUADRO LXXXVII , donde exponemos el grado de sensibilidad de los diferentes autores se evidencia que para la GOT oscila entre el 40%, DESBUQUOIS (92), 59% KEW (202) en las estadísticas de menor proporción y el 97%, KINGSTON (203) entre las más elevadas; en las series españolas los ascensos se presentaron en el 74%, VILLALONGA (489), 85,50%, BORDA (45) y 86%, MARTÍ (262).

La proporción de aumentos para la GPT son mucho menores en todas las series, aunque con grandes diferencias en los resultados, desde el 10% de DESBUQUOIS (92), hasta el 93% de KINGSTON (203).

SAN JOSÉ (407) indica que la hipertransaminasemia es casi siempre inferior a ocho veces el límite superior normal.

La interpretación de estos ascensos de actividad enzimática presenta graves inconvenientes teniendo en cuenta que al proceso neoplásico en sí hay que sumar el hecho de que en la mayoría de los enfermos -generalmente cirróticos- se suman factores de necrosis en relación

con sepsis, hipoxia, hemorragia, etc. FELDER (111), experimentalmente en ratones, ha estudiado en tejidos, la actividad de varias enzimas e isoenzimas, en relación con la aspartato-aminotransferasa, encontrándola descendida en relación con el tejido hepático sano, índice indirecto de su ascenso, por liberación, al suero.

En nuestra serie la proporción de ascensos de actividad de la GOT y GPT fue respectivamente del 93 % y 79 %.

Los ascensos de actividad estadísticamente son significativos para ambas transaminasas en relación con los controles, NAGASUE (304), mientras que comparados con cirróticos y con hepatomas no hay importantes divergencias en los resultados, así ITOSHIMA (176), da mayor aumento de la GOT en hepatomas y MILLÁN (281) en cirróticos.

El estudio estadístico de nuestra serie evidencia que: tanto la GOT como la GPT en hepatomas implantados en hígados cirróticos tienen una actividad más alta que los hepatomas injertados en hígado sano; no hubo diferencias entre las primeras y el hígado metastásico, TABLAS I-VI.

## 2) RELACIÓN GOT/GPT.

En los últimos años se le está dando alguna importancia, en el diagnóstico enzimático del hepatoma, al cociente GOT/GPT, que en la mayoría de los casos es mayor de la unidad, así BORDA (45), lo comprueba en el 71,10%

de los casos, KEW (201) en el 63%, KINGSTON (203) en el 93%. Recientemente entre nosotros, GÓMEZ (139) lo ha confirmado en su serie y fue mayor de 0,5 en el 72% de cirróticos con tumor y sólo en el 20% en los cirróticos sin tumor.

SHIMOKAWA (428), ha señalado que en los cirróticos con hepatoma injertado, la GOT es mayor que la GPT, sobre todo a consecuencia de la liberación de la primera a partir de las células tumorales.

En nuestra serie, el cociente GOT/GPT mayor de uno se presentó en las siguientes proporciones:

	<u>Nº CASOS</u>	<u>Nº &gt; 1</u>	<u>%</u>
Hígado previamente sano.	38	32	84,20
Hígado previamente cirrótico.	79	64	81,00

De tal forma, que de 117 casos en que se determinaron las transaminasas y se calculó el cociente GOT/GPT, este fue mayor de 1 en el 82,30% de los casos, lo que le da una gran sensibilidad, sólo ligeramente inferior a la FA y algo menos sensible que la gamma-GT.

### 3) FOSFATASA ALCALINA.

Junto con la gamma-GT y 5-Nucleotidasa constituye el trípode fundamental de enzimas de colestasis.

Desde los primitivos estudios de GUTMAN, se conoce su importancia en el diagnóstico tanto de la colestasis intra como extrahepática.

La sensibilidad diagnóstica de la FA es grande y aunque hay series con 57%, MOSELEY (292a), la mayoría tanto españoles como extranjeros, dan proporciones de ascensos mucho más altas, así 69,40% en la de BORDA (45), 75% la de BARRAO (30), 73% la de VILLALONGA (489), 86% la de MARTÍ (262), y entre las series internacionales 71% DESBUQUOIS (32), 76% CORUTCHET (78), 87,60%, KEW (202) y 93% la de KINGSTON (203); más datos se exponen en el CUADRO LXXXVI.

La importancia diagnóstica de la FA en el CPH radica especialmente en los casos injertados en hígado cirrótico, pues mientras en la enzima si se excluye la cirrosis biliar primaria (en la que raramente se presenta el hepatoma), la colestasis extrahepática tiene un comportamiento normal, los ascensos de actividad, deben ponernos en la pista y realizar las investigaciones pertinentes ante la posibilidad del desarrollo de un hepatoma o la existencia de metástasis en hígado de otra neoplasia, aunque esta situación raras veces se presenta en hígado cirrótico, en cambio es la más común en hígado previamente sano.

Pero, ¿cuál es el mecanismo de ascenso de la FA? Numerosos trabajos experimentales y clínicos y el descubrimiento de las diferentes isoenzimas: POSEN (356); KAPLAN (191, 192); STOLBACH (451); YONG (511); HILL (160); PRICE (360), llegan a la conclusión de que las posibilidades de ascenso son fundamentalmente dos:

- Regurgitación.
- Hiperproducción.

Técnicas experimentales seguidas de estudios séricos, enzimáticos e isoenzimáticos, histoquímicos, etc., abogan por uno u otro mecanismo, con posturas a favor y/o en contra sin ponerse de acuerdo.

Presumiblemente, y ateniéndonos a nuestros datos clínicos y estudios bioquímicos, intervengan ambos mecanismos y nos fundamos en el hecho de observación cotidiana de que aunque los casos con colostasis en los que la bilirrubina directa está elevada, suelen cursar con mayores ascensos de la FA, no siempre es así y existen numerosos casos de "colostasis disociada" en los que sólo hay elevación de la FA con normalidad de la bilirrubina directa y el paciente está anictérico.

El estudio estadístico nos demostró que ascensos de la FA se presentaron en los hepatomas en hígados previamente sanos, como en los cirróticos con hepatoma y metástasis hepáticas y que hubo diferencias estadísticas entre los primeros y el resto de grupos, mientras que no existían en el hepatoma injertado en hígado cirrótico y las metástasis en hígado.

La sensibilidad de la FA fue alta, ya que de los 116 casos en que se determinó, encontramos actividad elevada en 98 casos (84,50%).

4) GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA.

Desde los estudios iniciados de RUTEMBURG (396), FEKETE (110), HUGUET (168) y los españoles, SUÁREZ (454), CASTRO (65), RODRÍGUEZ CUARTERO (381), sabemos que la gamma-GT es una de las enzimas de mayor interés diagnóstico en las neoplasias primarias y también metastásicas, no sólo en los pacientes con ictericia, sino también en los anictéricos por lo que se ha propuesto como test screening en oncología, RODRÍGUEZ CUARTERO (382), VIOT (490).

La mayoría de los que se han ocupado de este enzima indican aumento de actividad entre el 85,50%, BORDA (45) y el 100%, MARTÍ (490).

Los avances recientes se orientan hacia un estudio en el líquido ascítico, OLSSON (328) y sobre todo al análisis de las isoenzimas tanto en el tejido tumoral YAMAMOTO (508) como en suero, KOJIM (208), SELVARAJ (420), SAWABU (415), HAMMOND (1505, de acuerdo con los geles electroforéticos utilizados, aparecen una o varias bandas características del hepatoma.

Los mecanismos de ascenso no son bien conocidos; aquí no tiene validez la teoría necrótica ni la alteración de las membranas celulares. El hígado, contiene esta enzima moderadamente, localizándose preferencialmente en los canalículos biliares (al igual que la FA y LAP), el estasis biliar puede explicar, en parte, los pacientes que concomitantemente presentan colostrosis, no en cambio los anictéricos. También se han incriminado factores de inducción

enzimática y neoformación vascular (angiogénesis), RODRÍGUEZ CUARTERO (383). Recientemente y merced al estudio de las isoenzimas en tejido tumoral, embrionario y de hepatoma se ha demostrado que la gamma-GT tumoral es similar a la fetal y diferente de la adulta normal y que, por tanto, puede considerarse como un verdadero marcador tumoral YAMAAMOTO(508).

Incluso se ha señalado que la gamma-GT tiene supremacía en el diagnóstico, tanto de las neoplasias primarias como metastásicas, sobre la LAP y FA, LUKASIK (249) y SZASZ (458).

En nuestro estudio la gamma-GT se practicó exclusivamente en un tercio de los casos de neoplasias primarias CUADRO LXXXV , comprobando ascensos de actividad según exponemos a continuación:

<u>CUADRO LXXXV</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
Neoplasias en hígado previamente sano...	13 .....	85,00
Neoplasias en hígado prev. cirrótico....	37 .....	92,00
Metástasis en hígado.....	27 .....	74,00

Comparativamente con la FA donde mayor proporción de aumentos y lo que es de mayor interés no hay posibilidad de confusión con participación ósea, RODRÍGUEZ CUARTERO (378).

También es digno resaltar que el índice de ascenso es en más de la mitad de los casos diez o más veces sobre la normalidad.

El estudio estadístico evidencia, que ascensos de actividad enzimática se presentan en cirrosis, en hepatomas y en el hígado metastásico y que hubo diferencias estadísticas entre los normales y las neoplasias primarias ( $P < 0,001$ ) y secundarias ( $P < 0,05$ ) y entre ambos tipos de neoplasias ( $P < 0,01$ ), TABLA I-VI. , lo que puede suponer una ayuda para el diagnóstico diferencial.

De los 45 casos en que se estudió la gamma-GT, comprobamos ascenso de su actividad en 41 casos (92%), lo que le da a esta enzima la mayor sensibilidad de todas las estudiadas.

#### 5) CORRELACIONES FA Y GAMMA-GT.

Estudiando también el coeficiente de correlación entre FA y gamma-GT en neoplasias hepáticas primarias y metastásicas, en estas últimas fue cuantitativamente importante y significativo ( $P < 0,01$ ) y para la muestra estudiada, por cada U.I. que aumenta la actividad de la FA, aumenta 0,46 U.I. la gamma-GT. Esta correlación también la observamos en las neoplasias hepáticas primarias, aunque con un coeficiente muy inferior.

Estos hechos los interpretamos, según los conocimientos actuales, por las modalidades de ascenso de actividad de una u otra enzima, ya que el mecanismo por el que lo hace la FA es exclusivamente la estasis biliar (aunque se han descrito casos excepcionales de una isoenzima neoplásica de la FA similar a la placentaria y denominada variante REGAN), mientras que la gamma-GT aumenta gracias

a dos mecanismos: la colostasis en sí y por síntesis en el propio hígado tumoral (RGUEZ. C., 377). Esto hace que el coeficiente de correlación entre la FA y la gamma-GT sea mucho menor en los "hepatomas primarios" dada la sumación de este factor "formación in situ", que no ocurre habitualmente con la FA.

El problema no es tan simple, pues intervienen otros múltiples mecanismos en relación con el estado previo del hígado, mecanismos de cinética enzimática (vida media, etc.), existencia de inhibidores o activadores plasmáticos, etc.

Estudiando selectivamente los casos sin aumento de BD ( $< 1\text{mg}/100\text{ml}$ ), las correlaciones se describen en la TABLA I-VI .

C. ADRO LXXXVI

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO.

DIAGNÓSTICO ENZIMÁTICO: ENZIMAS DE COLOSTASIS

<u>AUTOR</u>	<u>F.A. (%)</u>	<u>GAMMA-GT (%)</u>
ATTALI (22)	---	96,00
BORDA (45)	69,00	---
BARRAO (30)	75,00	85,00
CARNEADO (63)	60,00	---
GARRIGUES (128)	92,00	---
CHEN (69)	92,30	61,54
CORUCHET (78)	76,00	---
DESBUQUOIS (92)	71,00	---
FREY (122)	86,00	---
ITOSHIMA (176)	---	56,00
KEW (202)	87,50	---
KEW (201)	83,00	---
KINGSTON (203)	93,00	---
MARTÍ (262)	86,00	100,00
MOSELEY (292A)	57,00	---
VILLALONGA (489)	73,00	---

CUADRO LXXXVII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO.

DIAGNÓSTICO ENZINÁTICO: ENZIMAS DE CITOLESIS

<u>AUTOR</u>	<u>GOT(%)</u>	<u>GPT(%)</u>	<u>GOT/GPT(%)</u>
ATTALI (22)	94,00	---	---
BORDA (45)	85,50	45,40	71,10
CARNEADO (63)	90,00	30,00	---
CHEN (69)	46,15	46,15	---
CORUCHET (78)	70,00	---	---
DESBUQUOIS (92)	40,00	10,00	---
FREY (122)	92,00	69,00	---
ITOSHIMA (176)	---	94,00	---
KEW (202)	95,50	65,30	---
KEW (201)	59,00	---	---
KINGSTON (203)	97,00	95,00	93,00
MARTÍ (262)	86,00	---	---
VILLALONGA (489)	74,00	58,00	---

D). PROTEINOGRAMA Y HEPATOMAS

Las enfermedades tanto agudas como crónicas del hígado cursan habitualmente con modificaciones del espectro electroforético proteico. Algunos autores han descrito patrones probables de hepatitis, cirrosis y colostasis e incluso sugerentes o patognomónicos de cirrosis hepática (hipergammaglobulinemia policlonal con scleramiento Beta-gamma). WHURMAN (50A) y KAWAI (195).

En las neoplasias primarias de hígado los escasos autores que se han ocupado de ellas indican que no se observa un patrón electroforético específico, pero ninguno deslinda tipos de acuerdo con el síndrome dominante.

En consonancia con una de nuestras hipótesis de trabajo ¿hay un patrón o patrones de hepatoma?.

A la pregunta no se puede contestar si no ctendemos a los siguientes postulados:

- 1º.- ¿Hay un hígado previamente normal o aquél era portador de una hepatopatía?.
- 2º.- ¿Cuál es el síndrome clínico dominante?:
  - ¿Hay síndrome de citolisis?.
  - ¿Hay síndrome colostático completo o disociado?.
  - ¿Hay síndrome inflamatorio agudo (Reacción Biológica)?.

La evaluación de cada uno de ellos tenemos que

hacerla con los diferentes test enzimáticos y determinación de proteínas.

3º.- ¿En qué estadio evolutivo está la neoplasia hepática primaria (metástasis a distancia, desnutrición proteico-calórica, hemorragia digestiva, síndrome ascítico edematoso, etc.)?

4º.- ¿Es el paciente portador de alguna otra patología previa o concomitante capaz de determinar disproteinemia y/o paraproteinemia (conectivopatía, infección aguda o crónica, neoplasia, etc.)?

Si no tenemos cada uno de estos aspectos, será prácticamente imposible intentar elaborar lo propuesto en nuestra hipótesis.

1.- PROTEINOGRAMA Y HEPATOMAS

El hígado es el órgano principal en el metabolismo intermedio de los aminoácidos y en las síntesis de proteínas. En estado de equilibrio dinámico, la síntesis y la degradación de las proteínas intracelulares y plasmáticas están reguladas por unos procesos que mantienen unos almacenamientos relativamente constantes de dichas proteínas. De este modo, a pesar de una síntesis hepática diaria de proteínas de unos 50 grs. en un hombre de 70 Kg de peso, ocurre la degradación simultánea de una cantidad similar, con lo cual el almacenamiento total de proteínas no experimenta pérdida alguna ni ganancia neta.

En el hígado ocurre la producción de la mayoría de proteínas plasmáticas, incluidos albúmina, fibrinógenos, proteínas "portadoras" como haptoglobina, transferrina y la ceruloplasmina, globulinas y lipoproteínas; las globulinas gamma no son sintetizadas por el hígado. En respuesta a alteraciones de la nutrición, pérdida, utilización o lesión, sea del hígado o de otros tejidos, ocurren cambios en las concentraciones de estas proteínas, GORDON (139A).

El resultado de una lesión de cualquier tipo es el aumento de la concentración plasmática de muchas proteínas, incluidas el fibrinógeno, la haptoglobulina, el orosomucoide, la proteína C reactiva, la alfa-1-antitripsina, la globulina B lenta, la inter-alfa-globulina, el componente C3 del complemento, la ceruloplasmina y las

globulinas alfa. Estas proteínas han sido denominadas "proteínas de fase aguda", LAWRENCE (227). Es desconocido el mecanismo preciso que determina el aumento de su síntesis después de una lesión; no todos responden al mismo estímulo. Después de un trauma disminuyen los niveles de las siguientes proteínas plasmáticas: prealbúmina que fija la hormona tiroidea, lipoproteínas alfa y beta, transferrina, alfa-2-HS-glicoproteína y albúmina. El aumento de la síntesis de las proteínas de fase aguda está vinculado a la proliferación de hepatocitos capaces de sintetizar una proteína particular, y también a la rápida descarga de proteínas recién formadas a partir de hepatocitos con función de depósito. Estas alteraciones que ocurren después de un trauma son probablemente el resultado de cambios acontecidos en las concentraciones de determinadas hormonas, particularmente el cortisol, la insulina y la hormona del crecimiento, GORDON (199A).

La lesión de los hepatocitos, el árbol biliar o el sistema retículo-endotelial altera el patrón de las proteínas en el suero. En los casos de lesión hepatocelular leve o transitoria permanecen inalterados los niveles de albúmina sérica, pero estos decrecen regularmente en la necrosis hepática submasiva, después de una hepatectomía parcial, en la hepatitis crónica activa y en la cirrosis.

La reducción de albúmina sérica puede ser secundaria a enfermedades no hepáticas las cuales deben ser tenidas en consideración en el diagnóstico diferencial (por ejemplo el síndrome nefrótico, las enteropatías con pérdidas de proteínas y la malnutrición).

Puede utilizarse para el diagnóstico de las hepatopatías las pruebas que reflejan alteraciones en la distribución de las proteínas séricas como la floculación de la cefalina-colesterol y la turbidez del timosol sin embargo, el proteinograma electroforético proporciona idéntica información diagnóstica, OSSERMAN (335). Por esta razón se utilizan raramente, hoy día, las citadas pruebas de floculación y otras como las de turbidez del zinc, el oro coloidal, el Takata-Ara y la reacción del gel de formalina. La prueba de floculación de cefalina-colesterol (FC), puede ser anormal cuando están disminuidos los niveles de los factores estabilizadores plasmáticos (álbumina, lipoproteínas-alfa, glucoproteína-alfa-1 y orosumucoide), como ocurre en los casos de daño hepático de origen tóxico o anóxico. La positividad de la reacción refleja aquí el efecto de un concentración reducida de los factores estabilizadores en relación a la globulina gamma. Siempre que existe hiper gammaglobulinemia la prueba de (FC) puede ser positiva. Así pueden encontrarse reacciones de (FC) positivas en malaria crónica, macroglobulinemia, endocarditis bacteriana, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, anemia hemolítica, artritis reumatoide, enfermedades supurativas crónicas, sarcoidosis, tuberculosis hematógenas, histoplasmosis, linfogranuloma venéreo y mieloma múltiple. La prueba de (FC) es positiva en un 90% de pacientes con hepatitis aguda y en un 60% de cirrosis. A menudo la positividad aparece de modo precoz en el curso de una hepatitis aguda.

Los datos más significativos son la hipoalbuminemia, el aumento de las globulinas alfa 2 y un aumento que puede ser bastante neto de la gamma.

IPP (174) en el año 1.975 determina los niveles séricos de inmunoglobulinas con pacientes de raza negra y con diagnóstico de carcinoma hepatocelular primario y 112 sujetos negros sanos como donadores. Encontrando niveles séricos de IgG e IgM significativamente más altos en los pacientes con CPH, observando que los pacientes con cirrosis hepática previa tenían más alta la concentración de IgG que los enfermos sin cirrosis.

FENOGLIO (113) en el año 1.973 publica un caso de hepatoma sobre cirrosis micronodular en el cual la hipergammaglobulinemia es considerada como un marcador diagnóstico en las neoplasias hepáticas. La elevación de las alfas globulinas (120, 132, 136) en el espectro electroforético se considera como un dato analítico constante en el cáncer primitivo de hígado; por otro lado, hacen que sean más patológicas las cifras de gamma-globulina retención de SP y elevación de la GOT.

Otro dato que merece ser mencionado es el de la gammopathia monoclonal asociada a carcinoma hepático sin cirrosis en un caso de TERÁN DÍAZ (486), observando un aumento notable de la IgG, dato mencionado en más de 12 revisiones de la literatura en hepatoma sobre cirrosis FISCHER (117).

Respecto a la hipergammaglobulinemia y hepatoma han sido publicados varios estudios (113, 376, 484).

Pesumiendo lo anterior los datos más significativos son la hipoalbúmina, el aumento de las globulinas alfa 2 y un aumento que puede ser bastante neto de la gamma.

La hipoalbuminemia intensa posee una gran importancia clínica, y de la misma pueden derivarse deducciones de orden pronóstico. Los valores por debajo de 2,5 gr/100ml, indican muy a menudo la presencia de una grave alteración hepática de carácter irreversible.

La hiperglobulinemia es una de las manifestaciones más corrientes de la enfermedad hepática. Este aumento se atribuye a la reacción mesenquimatosa, que provoca mayor grado de "cirrosis" que de destrucción parenquimatosa del hígado. Los niveles altos de la globulina gamma sérica se creen debidos a un incremento ostensible en su síntesis. Las cifras más elevadas se observan en las cirrosis; characteristicamente el nivel sérico no disminuye. No son infrecuentes los aumentos ligeros de los valores de la globulina gamma sérica en las hepatitis tóxicas y viricas y en la ictericia obstructiva de larga duración, (131). Alteraciones análogas se han observado durante la evolución del carcinoma hepático primitivo. Lo es probable que se halle un nivel normal de gamma globulina sérica en la cirrosis, si ello ocurre es más probable el diagnóstico de obstrucción biliar extrahepática, degeneración adiposa o carcinomatosis metastásica. LIN TIEN YU (241), menciona que aproximadamente el 50% de los pacientes con hepatomas no cirróticos, presentan valores disminuidos de albúmina en el suero.

MUÑOZ (296), en 58 pacientes con carcinoma hepatocelular y otras 56 personas sanas, estudió los antígenos oncofetales (EA y AFP) y otros cinco reactantes biológicos

de fase aguda (*alfa-1-glucoproteína ácida, alfa-1-antitripsina, haptoglobulina, ceruloplasmina y alfa-2-macroglobulina*). De los 58 casos de carcinoma hepatocelular 10 de ellos tenían cirrosis previa, encontrando en todos los pacientes con cirrosis previa una *alfa-1-fetoproteína* positiva y un aumento considerable de la *haptoglobulina*, y de los otros cuatro reactantes biológicos de fase aguda.

CASTAGNA (64), estudió 48 pacientes con metástasis hepática y observaron que 23 de ellos, o sea un 47,80% tenían niveles séricos bajos de albúmina mencionando que dicha prueba no es específica en la búsqueda de las metástasis hepáticas.

En las enfermedades neoplásicas existen diversos grados de alteraciones en los sistemas inmunológicos de mecanismos no conocidos. El sistema de complemento y las inmunoglobulinas (Ig) constituyen parte esencial de las defensas del enfermo (14, 294). Y pueden sufrir modificaciones por factores relacionados con el tumor tales como el tipo de neoplasias, localización, estadio evolutivo, metástasis, etc. Los resultados de los diversos estudios en este campo muchas veces no son homogéneos o comparables entre sí.

También se han realizado algunos estudios experimentales al respecto que, aunque no superponibles a la especie humana, evidencian las alteraciones de la síntesis de proteínas por parte del hígado neoplásico. Así, KOJ (206), en el hepatoma de NORRIS de la rata, ha demostrado que la síntesis de albúmina se encontraba descendida, mientras

que no se modificó la de fibrinógeno y alfa-2-macroglobulina. OVE (336), mediante estudios en gelde poliacrilamida, demuestra la aparición de otras proteínas distintas de las normales y Mc CRACKEN (272), en el suero del hepatoma de las ratas, utilizando la inmunoelectroforesis identifica quince proteínas, diez de las cuales son normales (albúmina, alfa-1-antitripsina, alfa-1-lipoproteína, alfa-1-macroglobulina, alfa-1-quimotripsina, globulina Gc, fibronectina, hemopexina, transferrina y componente C3).

SELL (419), por su parte, demuestra que en el carcinoma hepatocelular transplantado de la rata, hay un control de la albúmina y alfa-1-fetoproteína por las moléculas de RNA mensajero y SARCIONE (410), en el hepatoma de la rata tipo Zajdela (considerado como no productor de proteínas), confirma la síntesis intracelular de alfa-fetoproteína y de fibrinógeno, comprobando que el trastorno es un defecto de la secreción y liberación de estas proteínas.

SALA-TREPAT (403), también experimentalmente, en hígados de ratas y basándose en la similitud de propiedades y de funciones de la albúmina y alfa-1-fetoproteína, en el feto, cuyas concentraciones y relaciones son reciprocas y se imitan en la edad adulta en la necrosis hepática aguda, exposición a agentes carcinógenos, regeneración tras hepatectomía parcial, etc., establece correlaciones entre ambas proteínas. Este dato puede tener implicaciones clínico-diagnósticas hasta ahora no dilucidadas y en nuestros estudios de correlación entre hepatomas con alfa-1-fetoproteína elevada pudimos demostrar que la albúmina sérica presentaba mayores descensos.

HEPATOMAS: DATOS PROTEICOS. ATTALI(22)

	<u>HÍGADO NO CIRRÓTICO</u>	<u>HÍGADO CIRRÓTICO</u>
	<u>Nº CASOS 23</u>	<u>Nº CASOS 174</u>
V.S.G.	93,00 ± 7,00	98,00 ± 9,00
ALBÚMINA (gr/l)	33,80 ± 5,30	30,20 ± 5,60
ALFA-1-GLOB. (gr/l)	3,60 ± 0,80	2,90 ± 0,90
ALFA-2-GLOB. (gr/l)	7,60 ± 1,90	5,80 ± 2,00
BETA-GLOB. (gr/l)	9,60 ± 2,00	8,10 ± 2,60
GAMMA-GLOB. (gr/l)	13,80 ± 5,10	19,90 ± 8,70
FIBRINÓGENO (gr/l)	5,10 ± 1,60	3,70 ± 1,70
QUICK %	80,00 ± 11,00	63,00 ± 20,00

HEPATOMAS: DATOS PROTEICOS. KEW (202)

	<u>Nº CASOS</u>	<u>MEDIA</u>	<u>RANGO OSCIL.</u>
ALBÚMINA (gr/dl)	466	3,00	132/457
PROTEÍNAS TOTALES (gr/dl)	447	7,80	5,40/10,10
ACT. PROTROMBINA (%)	344	76,00	41/100

DESBUSQUOIS (92), estudió el cáncer primitivo de hígado, desglosando 2 grupos según se tratara de hígado cirrótico o sin cirrosis.

En el cáncer de hígado no cirrótico observa los datos siguientes (anomalías francas):

- ALBÚMINA      30gr/l ..... 58%
- ALFA-2-GLOB.    10gr/l ..... 41%
- GAMMA-GLOB.    20gr/l ..... 30%

Anomalías muy importantes:

- ALBÚMINA      20gr/l ..... 17%
- GAMMA-GLOB.    40gr/l ..... 6%

En el carcinoma de hígado con cirrosis se observan los siguientes datos (anomalías frances en 34 casos):

- ALBÚMINA      30gr/l ..... 71%
- ALFA-1-GLOB.    10gr/l ..... 24%
- GAMMA-GLOB.    20gr/l ..... 66%

Anomalías muy importantes:

- ALBÚMINA      20gr/l ..... 14%
- GAMMA-GLOB.    40gr/l ..... 5%

ALBÚMINA

Una exhaustiva revisión de la literatura nos evidencia que no se le ha prestado interés y que los que se han ocupado, lo hicieron sin matizar los aspectos fundamentales que alteran las diferentes fracciones de proteínas: cirrosis previa, complicaciones acompañantes, etc.

La mayoría, se ciñen a indicar en cuantos casos había anormalidad de una fracción electroforética o la media de dicha fracción.

La albúmina estaba descendida en el 55% de los casos de CORUTCHET (78), en el 64% de los de KEW (201), y en el 83% de los de MOSELEY (292A); KINGSTON (203), obtiene una media de  $30 \pm 5,80$  gr/l, siendo la relación albúmina/globulina menor de 1 en el 89% de los enfermos; DESBUQUOIS (92), es el primero que deslinda hepatomas con hígado cirrótico (71% con descensos moderados menores de 30 gr/l, y 14% de descensos importantes, menos de 20 gr/l), y con hígado no cirrótico estas proporciones fueron respectivamente de 58% y 17%.

Entre nosotros sólo hemos encontrado un trabajo que se ocupa de la albúmina en el hepatoma, el de VILLA-LONGA (489), que obtiene una sensibilidad del 64,80%; otros, indican las medias estadísticas de sus series, así, KEW (201), obtiene una cifra de 30gr/l, rango 1,32-4,57

para unos valores normales de 3,70-5,00; SKREDE (434), obtiene unas concentraciones de 25,70 gr/l (normal 38,40 gr/l) con rangos de 17-39 gr/l y HERNÁNDEZ-GUÍO (156), obtiene una albúmina media en hígados previamente cirróticos de 2,52 gr/10 ml, en neoplasias primarias asentadas en hígado sano.

En nuestra serie se determinó la albúmina en 113 caos, encontrándola descendida:

	Nº CASOS	%
- HÍGADO PREVIAMENTE SANO .....	34 .....	30,00
- HÍGADO CIRRÓTICO .....	79 .....	70,00

El estudio estadístico (CUADRO ), muestra que tanto los pacientes con hígado previamente sano como con hígado cirrótico, tenían la fracción albúmina descendida con significación estadística ( $P < 0,001$ ), en relación con los controles, pero aunque los enfermos con hígado cirrótico tenían la albúmina más baja ( $3,00 \pm 0,70$  gr/100 ml) que aquellas con hígado previamente sano ( $3,20 \pm 0,81$  gr/100 ml), no había diferencias estadísticas entre ambos grupos de pacientes, circunstancia fácilmente explicable teniendo en cuenta la influencia de la enfermedad neoplásica sobre la concentración de albúmina y en la que intervienen como factores depresores la anorexia y el hipercatabolismo y en los pacientes cirróticos, además, la pérdida de proteínas a los espacios extravasculares (peritoneo) y la síntesis defectuosa por un parénquima hepático deteriorado funcionalmente.

El estudio de la albúmina en el hepatoma tiene

especial interés, habida cuenta de sus íntimas relaciones con la alfa-fetoproteína, presente en gran cantidad en el feto y con propiedades y funciones similares a la albúmina, mientras que en edad postnatal queda deprimida la AFP y aumenta la concentración de albúmina.

Un análisis de estos factores en nuestras series nos pone de relieve que los casos con AFP (+) tenían la albúmina más baja (3,01 gr/100 ml) que los AFP (-) (3,22 gr/100 ml), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas.

- HEPATOMA CON AFP (+) ..... 3.01
- HEPATOMA CON AFP (-) ..... 3,22

GLOBULINAS ALFA

De la amplísima revisión de la literatura realizada, sólo se ha analizado la globulina-alfa-1 en la serie de ATTALI (22), quien obtiene concentraciones de  $3,60 \pm 0,80$  gr/l (neoplasias en hígado previamente sano) y de  $2,90 \pm 0,90$  gr/l (neoplasias en hígado previamente cirrótico).

En las restantes series se analizan, generalmente, las alfa-2-globulinas: así, VILLALONGA (489) las encuentra elevadas en el 68,40% de los pacientes, DESBUQUOIS (92) en el 41% de cáncer de hígado no cirrótico y en el 24% de carcinoma injertado en hígado cirrótico. Y ATTALI (22), da unas medias de  $7,60 \pm 1,90$  gr/l (hígado previamente sano) y  $5,80 \pm 2,00$  gr/l (hepatoma en hígado cirrótico).

GANROT (127), comunicó un caso de elevación muy importante de la alfa-1 en un caso de carcinoma hepatocelular en un paciente con una AFP de 156 ng/100ml.

En nuestra serie las alfa-1-globulinas se encontraron elevadas, en relación con los normales ( $0,24 \pm 0,05$  gr/dl), tanto en hepatoma con hígado previamente sano ( $0,34 \pm 0,13$  gr/dl) como en hepatoma en hígado cirrótico ( $0,33 \pm 0,10$  gr/dl), aunque en este último grupo la concentración fue ligeramente inferior. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de neoplasias primarias, pero sí con los controles normales ( $P < 0,01$ ). En cambio las alfa-2-globulinas no presentaron oscilaciones de interés.

En un intento de aclarar si la relación alfa-1 era debida a las modificaciones que pudiera imprimir la AFP de migración electroforética alfa-1, analizamos estadísticamente los casos con ascenso (o positividad) en relación con las neoplasias primarias hepáticas AFP (-), encontrando evidentemente concentraciones más altas, aunque sin significación estadística (TABLA XVI ).

GAMMA-GLOBULINAS

El análisis de la fracción gammaglobulina tiene especial interés, sobre todo, en el diagnóstico diferencial de los casos con patología cirrótica previa, pues en ella es casi constante la hipergamma-globulinemia policlonal con morfología de solapamiento o puente beta-gamma.

VILLALONGA (489) da unas proporciones de ascenso de la gamma-globulina en el 73% de los casos de hepatoma y BORDA (45), del 43,70%, pero ni uno ni otro deslin da los casos con o sin cirrosis.

DESBUQUOIS (92) da unas proporciones del 36% de ascenso en no cirróticos y del 71% en pacientes con cirrosis previa y ATTALI (22) obtiene unas medias de  $19,90 \pm 8,70$  gr/l en hígado cirrótico y del  $13,80 \pm 5,10$  gr/l en pacientes con hígado previamente sano, mientras que KINGSTON (203) da unos valores extremadamente altas  $44,00 \pm 9,40$  gr/l.

En nuestra serie se practicó electroforesis de proteínas en 113 casos, determinando cuantitativamente la gammaglobulina, encontramos diferencias en las concentraciones de globulina gamma entre los normales ( $1,12 \pm 0,19$  gr/l), y los hepatomas con hígado previamente sano ( $1,55 \pm 0,40$  gr/100 ml),  $P < 0,05$  e hígado cirrótico ( $1,91 \pm 0,70$  gr/100 ml),  $P < 0,001$  y también entre ambos grupos de hepatomas  $P < 0,01$ .

La hipergammaglobulinemia es, por tanto, un dato de gran interés para el diagnóstico diferencial de neoplasias hepáticas primarias en pacientes con hígado sano previo o hígado cirrótico.

Por otra parte el estudio de la morfología de la banda electroforética hace posible la distinción de la hipergammaglobulinemia policlonal del cirrótico (con puente o solapamiento Beta-Gamma) y otras hipergamma-mono o policlonales.

2.-HEPATOMA E INMUNOGLOBULINAS

El estudio de las proteínas plasmáticas y en especial la fracción "gamma" globulina, en el hepatocarcinoma, tiene indudable interés diagnóstico y ello en base a diversos factores y circunstancias:

A) El hígado, es el órgano fundamental en la síntesis de proteínas y sus dos partes anatomo-histológicas, se orientan hacia un sentido diferente; el parénquima hacia la fracción de albúmina, alfa-1, alfa-2 y betaglobulinas y el mesénquima (sistema mononuclear fagocítico), en la producción de gammaglobulinas.

B) La glándula hepática, en su porción mesenquimal, es también lugar catabólico preferencial.

Por otra parte, es bien conocido que en las enfermedades hepáticas crónicas (hepatitis crónicas, cirrosis hepáticas, hemocromatosis, porfiria hepatocutánea tarda, etc.), suelen presentarse unos proteinogramas característicos con aumento de la fracción gammaglobulina de morfología policlonal, (385).

También es conocido y la mayoría de los estudios lo confirman, que el hepatocarcinoma se presenta en un 50-75% de los casos en hígados previamente enfermos, CUADRO, y por otra parte, que el hígado cirrótico raras veces es asiento de enfermedad metastásica (125, 173a).

Todo ello, hace que el análisis de las proteínas

plasmáticas y especialmente las inmunoglobulinas, tenga interés diagnóstico.

Una amplia revisión de la literatura nos pone de relieve que es un tema prácticamente inexplorado y sólo hay algunos estudios al respecto. Así, PRIMACK (361), en 49 casos de hepatoma estudiados en Uganda, obtiene los siguientes resultados:

CUADRO LXXXVIII

	(*) HCH con cirrosis		HCH sin cirrosis (**)	
	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO
IgG	2.600	940-4.600	2.765	1.460-5.000
IgA	434	94- 740	380	160- 580
IgM	190	54- 780	210	46- 700

(\*) 26 casos. (\*\*) 23 casos.

Las diferencias entre ambos grupos (con y sin cirrosis), no era significativa, mientras que era elevada la significación estadística con los controles normales ( $P < 0,05$ ).

IPP (174), estudiando las inmunoglobulinas igualmente en población negra (107 casos), de Suráfrica, comprueba que las IgG e IgM estaban significativamente más elevadas

( $P < 0,001$ ) que en los controles normales y que la IgG era estadísticamente más alta en los hepatomas con cirrosis que en los sin cirrosis ( $P < 0,02$ ), por otra parte no había significación estadística en los casos HBsAg positivos comparados con los HBsAg negativos, TABLAS XII, XIII, XV.

FUKUDA (123), analizando las concentraciones séricas de la IgA secretoria, comprueba ascensos importantes en el carcinoma hepatocelular según se expone en el trabajo del mencionado autor.

En diversos y amplios estudios sobre proteínas y función hepática, en diferentes enfermedades del hígado, el análisis de hepatomas o no se hace como en el trabajo de WADA (495), o se indica de pasada, sin apenas detenerse como en los trabajos de SOLBERG (441), incluso en este último se engloban en un mismo grupo tumores tan dispares como hepatomas, metástasis hepáticas y carcinoma de vías biliares.

Finalmente, es conveniente señalar que, aunque con terminología que se presta a confusión, en el hepatoma puede presentarse como manifestación paraneoplásica, un componente monoclonal en la electroforesis de proteínas, así VIALLET (484), ha aportado dos casos a los que califica como "globulina mielomatosa" hoy denominadas "paraproteínas secundarias". La revisión de la literatura hasta entonces sólo había aportado otros tres casos más, CREYSEL (Ad.), OLMER (Ad.) y LAURELL (Ad.). Entre nosotros, LASO (225), ha aportado un hepatoma injertado en hígado cirrótico en el que hubo transformación de una gammopathia policlonal en monoclonal.

Por otra parte, FENOGLIO (113), ha aportado un caso de hepatoma en el que existe hipergammaglobulinemia polyclonal y acentuada plasmocitosis medular.

KVALE (219), en las metástasis hepáticas de carcinoma de colon ha comprobado recientemente, ascensos de las inmunoglobulinas secretoras de la IgA e IgM en el suero, siendo es estudio estadístico significativo en pacientes en estadio D de la clasificación de DUKES.

CUADRO XIC

	<u>NORMALES</u>	<u>HHS</u>	<u>HHE</u>
IgG	————		
	P 0,01	————	
	————	P 0,001	————
		————	P 0,01
IgA	————		
	NS	————	
	————	P 0,001	————
		————	P 0,05
IgM	————		
	NS	————	
	————	P 0,01	————
		————	NS

La interpretación de este comportamiento diferencial de las inmunoglobulinas está suficientemente explicado para el hepatoma en hígado previamente enfermo (cirrótico) en el que el estudio estadístico ha sido significativo para todas las Ig, es bien conocida la hipergammaglobulinemia policlonal del cirrótico (378), que en cambio en el hígado previamente sano, la significación estadística en relación con los normales sólo fue para la IgG y no para la IgA e IgM, aunque no hay literatura respecto a la especialización funcional de estas inmunoglobulinas (defensa mucosa, etc.) índices metabólicos, etc., y teniendo en cuenta la escasa supervivencia media de estos pacientes impiden la "respuestas reaccional" de estas inmunoglobulinas.

Los resultados y estudios estadísticos son los que se exponen en el CUADRO XIC .

### 3.- NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALFA-1-FETOPROTEÍNA

El descubrimiento de esta proteína embrionaria por TATARINOV (463) en 1.965 marcó un hito en el diagnóstico de los tumores, inaugurando la etapa de los actualmente denominados "marcadores tumorales".

El análisis de la AFP, cuya revisión se realiza en la introducción, hay que centrarlo en diversos puntos:

- 1.- TIPO DE TUMOR PRIMARIO.
- 2.- TÉCNICA FIOQUÍMICA EMPLEADA.
- 3.- POBLACIÓN EN QUE SE APLICÓ EL TEST.
- 4.- PRONÓSTICO. RESPUESTA TERAPÉUTICA.
- 5.- OTROS DATOS: ANÁLISIS PROSPECTIVOS. DISTRIBUCIÓN MUNDIAL.

#### 1.- TIPO DE TUMOR PRIMARIO

Cuando se habla de neoplasias primarias de hígado nos referimos por generalización al hepatoma o hepatocarcinoma, que representa dentro de los tumores hepáticos primarios malignos, el 90-95% de los casos (CUADRO LII), lo que hace que aunque no exista un estudio anatomo-patológico, dada la escasa proporción de las restantes neoformaciones, no modifiquen de forma importante los estudios estadísticos.

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la incidencia de ascenso de la alfa-fetoproteína puede presentarse en sentido de aumento o ausencia de modificación, así los hepatoblastomas, tumores malignos muy indiferenciados suelen presentar elevaciones muy importantes de forma constante, pero este tipo de tumor es predominantemente infantil (504a). Por otro lado el hepatocarcinoma fibrolamellar del que sólo se han descrito varias decenas de casos en la literatura (108a), entre ellos uno propio, raras veces tiene alfa-1-fetoproteína elevada; en cambio, se han señalado otros "marcadores" tales como la nevrotensina (465), fibrinógeno (332), etc.

Del mismo modo, en el colangioma es pequeño el número de casos en que se modifican las concentraciones de alfa-1-fetoproteína. KAWADARA (194), ha comprobado ascensos en el 18% de los enfermos. En el estudio cooperativo japonés, el más importante realizado en el mundo hasta la fecha, OKUDA (217), resume las proporciones de positividad de la alfa-fetoproteína, según exponemos en el siguiente cuadro: XC.

CUADRO XC

<u>TIPO DE TUMOR</u>	<u>TEST CUALITATIVO</u>	<u>TEST CUANTITATIVO</u>
HEPATOCARCINOMA	220/304 (72,40%)	859/1.107 (77,60%)
COLANGIOPAPILLOMA	9/ 44 (20,50%)	14/ 73 (19,20%)
MIXTO	3/ 10 (30,00%)	14/ 23 (60,90%)
HEPATOBLASTOMA	12/ 12(100,00%)	30/ 32 (93,80%)
OTROS	---- ----	2/ 7 (28,60%)

En relación con los tumores metastásicos en hígado, son raros los casos con ascenso de la fetoproteína, comunicándose como curiosidades (387a), incluso en los últimos años se ha demostrado que la fetoproteína en el hepatoma es estructuralmente diferente al de la metástasis, ya que al ser una proteína heterogénea, BUAMAH (59), se une de una manera diferente a la "concanavalina A", por lo que la afinidad cromatográfica a lentil-lectin unida a la sefarosa es diferente frente a los residuos de N-acetilglucosamina de la fetoproteína.

En el análisis de las correlaciones tipo de tumor primario y AFP, tanto nacional como internacional, hay que resaltar la falta de estudios específicos al respecto, ya que son escasas las series aportadas de colangiomas, hepatoblastomas u otros tumores hepáticos y cuando se comunican es en orden a resaltar algún aspecto peculiar.

En nuestra serie de 126 neoplasias primarias de hígado, hubo comprobación anatomo-patológica y determinación de AFP en los casos y proporciones que se mencionan en el siguiente cuadro: IXC

TIPO DE TUMOR	CUADRO IXC			
	Nº CASOS	Nº DET.	Nº (+)	AFP
HEPATOMAS	47	36	18	50,00
COLANGIOMAS	6	4	1	25,00
HEPATOBLASTOMAS	3	2	2	100,00

2.- TÉCNICA EMPLEADA

Es interesante consignar que la determinación de alfa-1-fetoproteína ha sufrido importantes modificaciones de ahí que los resultados no se puedan extrapolar totalmente de los procedimientos iniciales (técnicas inmunoquímicas) con los actuales y que se han difundido en los últimos años (enzimoinmunoensayo y radio inmunoensayo).

Con las primeras, el límite de precisión mínima para detectarla oscila entre los 2-3 mg (2.000-3.000 ng/ml), mientras que con el enzimo o radio-inmunoensayo podemos evaluar pequeñas concentraciones, en el límite de los nanogramos; de ello deriva el hecho de que cuando con los procedimientos iniciales, la AFP era positiva, el diagnóstico era el de "tumor hepático primario maligno", pues excluidos los tumores de células germinales, (únicos que podían determinar ascensos similares a los observados en las neoplasias primarias de hígado, imposibles de confundir en la clínica), las restantes enfermedades hepáticas (hepatitis agudas o crónicas, cirrosis hepáticas, ictericias obstructivas, etc.), cuando determinan modificaciones de la AFP lo hacen con ascensos ligeros o moderados, concentraciones nunca superiores a los 2.000 ng, de ahí que para muchos autores por encima de esta cifra (excluyendo neoplasias germinales) es signo patognomónico de "hepatoma".

En el CUADROS I, II, se recogen los datos en diversas enfermedades que cursan con ascensos de la AFP y las concentraciones en diferente patología.

Dado el largo tiempo de observación que hemos estudiado, empleamos dos tipos de técnicas sobre un total de 93 pacientes:

A) Inmunodifusión Radial: Según técnica de MANCINI (Técnica cualitativa) que detecta concentraciones superiores a 2.000 ng/100 ml (2mg/100 ml). Con ella hemos analizado 61 pacientes (65,60%), de los que resultaron positivos 48 (78,70%).

B) Enzimo-Inmunoensayo: Con este método sólo hemos determinado los últimos 32 pacientes (34,40%), de los cuales 13 estuvieron elevados (40,60%).

En el estudio cooperativo, OKUDA (217), expuesto en el CUADRO XC , la práctica de tests cuantitativos mejora sólo moderadamente los resultados, en relación con los primeros cualitativos, circunstancia que se evidencia en nuestro estudio.

La determinación del test de la AFP en líquido ascítico mejora considerablemente las rentabilidad del test, MOREIRA (290).

### 3.- POBLACIÓN EN QUE SE APLICÓ EL TEST

La incidencia del hepatoma en la población mundial tiene una distribución peculiar como ya hemos analizado, (CUADROS VIIIC, VIIC, VIC, VC-IIC ), habiéndose comprobado la íntima relación con la distribución geográfica de la infección por el virus de la hepatitis B.

La proporción de ascensos (o positividades) de la alfa-1-fetoproteína está condicionada a múltiples factores:

A) RAZA: LEE (229), indica que la AFP se eleva (+), en uno de cada cuatro pacientes blancos con hepatoma, mientras que esta proporción fue de uno de cada tres pacientes de otras razas, ésto se ha explicado por factores múltiples, a saber:

- Mayor incidencia de pacientes con cirrosis que no cirróticos, y aquellos tienen concentraciones de AFP más elevadas, LIN (237); CHEN (68).
- Los carcinomas indiferenciados hepatoblastoma, tienen concentraciones mayores que los diferenciados, MATSUMOTO (265), teniendo estos mayor incidencia en Asia y África.

B) EDAD: Se ha demostrado que el nivel de AFP declina con la edad, así, en la serie de BAG-SHAWE (24), la positividad fue del 100% en los casos comprendidos entre 10 y 30 años, mientras que entre 31 y 40 aún fue del 66% y con más de 40 años bajó al 22%. Del mismo modo MAWAS (269), en los casos de menos de 15 años la positividad fue del 90% y bajó al 70% en los casos entre 22 y 35 años.

C) VIRUS: Los pacientes con positividad al virus de la hepatitis B que desarrollan hepatoma tienen mayores elevaciones de la AFP que los que son negativos.

De la aplicación de estos tres parámetros a nuestra serie deducimos:

- No podemos hacer ninguna conjectura en relación con la raza pues todos nuestros pacientes eran españoles (la mayoría de GRANADA) de raza blanca.

- La distribución por edades nos dio los datos que se exponen en el CUADRO X , de lo que se deduce que en los pacientes con edades jóvenes, presentaron un 100% de positividad, aunque dado el escaso número de éstos no se pueden hacer conjecturas, hay un descenso de los casos positivos en adultos jóvenes con elevación y estabilización a partir de los 60 años.

- En relación con AFP y virus de la hepatitis, exponemos en el CUADRO C las correlaciones entre algunos datos, no pudiendo evaluar el dato en relación con los mayores recursos en los casos de HBsAg. Aunque ¿en nuestra serie la positividad al antígeno de superficie de la hepatitis B se acompañó de mayor proporción de positividad de AFP?.

#### 4.- ALFA-FETOPROTEÍNA: PRONÓSTICO Y RESPUESTA

##### TERAPÉUTICA

El problema puede orientarse bajo diversos puntos de vista: por una parte, los tumores de células indiferenciadas muy malignos y de predominio infantil y juvenil, casi indefectiblemente la AFP está elevada

y con concentraciones muy altas, O'ADA (320). Por otra parte, la ausencia de ascenso puede indicar (dado el escaso número de casos en que aumenta) que se trate de un colangionia y si se trata de un adulto joven de una variante fibrolamellar.

Pero quizás el punto de mayor interés radique en orden a esclarecer la historia natural de la neorlasia, que en casos con cirrosis y/o portadores del virus de la hepatitis B, se han realizado estudios prospectivos como método de screenig para la detección precoz, KOBAYASHI (205) en 95 cirróticos lo detecta en 13 pacientes (13,70%) con lesiones ocupantes de espacio; una combinación de exploraciones dio las proporciones, siendo las zonas de positividades las que siguen:

- Angiografía ..... 77%
- TAC ..... 77%
- Ultrasonografía .. 54%
- AFP..... 76%

De ellos 3 casos tenían más de 400 ng/ml.

En el mismo sentido, CHEN (94), en 17 pacientes con hepatomas de más de 3 cm de diámetro, encuentra ascensos de la AFP en 11 casos ( $645 \pm 1.140$  mg/l), sin correlacionarse con el tamaño del tumor; en los resecados la AFP volvía a normalizarse. Por su parte, WILLIAMS (388), con ascensos de AFP en el 97% de los casos, observa que la supervivencia media fue mucho mayor en los casos con

AFP negativa, incluso también se han estudiado las concentraciones de AFP en relación con la terapia citotóxica, existiendo una correlación inversa entre ascenso de esta proteína y la respuesta terapéutica (a más AFP menos respuesta terapéutica).

5.- OTROS DATOS

A) ANÁLISIS PROSPECTIVOS:

Teniendo en cuenta que el hepatoma tiene una gran incidencia en los portadores del virus de la hepatitis B y que, en el mundo, hay al menos 280 millones y en U.S.A. 900.000 portadores, la determinación de la AFP puede ser utilizada en los programas de detección en masa. LEE (229, 230), en China ha descubierto más de 500 casos subclínicos, pudiendo analizar la historia natural del hepatoma y calcular el intervalo medio entre el ascenso de la AFP; el diagnóstico fue de diez meses, y entre éste y la aparición de los primeros síntomas, de nueve meses.

Por otra parte se ha demostrado que los sujetos con AFP entre 50-300 ng/ml persistentemente tenían un riesgo grande de desarrollar hepatoma (8% frente al 0,02% de la población general), YU (512).

Del análisis de las más importantes series de literatura de las dos últimas décadas, deslindadas por continentes según se expone en los CUADROS IL, LXIV, LXV, LXVI-LXXI se deducen los siguientes datos:

En Europa, la proporción de positividades oscila entre el 40%, FOLI (118) y el 97%, JOHNSON (184), con una media del 68%, similar a la que observamos en Asia 65% (máximo de 97% y mínimo de 33,30%); África 71% (máxima del 92% y mínima del 50%) y América -EEUU- del 66% (máxima del 94% y mínima del 37,14%).

En España, un análisis detenido de todas las series importantes publicadas (CUADRO VIIIC) da unas proporciones similares, 67% (máxima la de M. SÁNCHEZ (256) del 100%, aunque sólo en 15 casos y mínima del 34,40% que corresponde a la serie de SEGURA (418)).

En el CUADRO VIIIC , exponemos la distribución por sexos observadas en las principales series españolas resaltando el predominio en el sexo masculino, que oscila entre el 50-92,30%.

CUADRO VIIIC

ALFA-1-FETOPROTEÍNA EN EL CARCINOMA

PRIMARIO DE HÍGADO: ESPAÑA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
MUÑOZ (298)	1.970	ESPAÑA	14	50,00
TERES (467)	1.972	ESPAÑA	33	63,60
SALA (402)	1.973	ESPAÑA	21	65,70
HITA (163)	1.974	ESPAÑA	8	62,50
SÁNCHEZ (405)	1.974	ESPAÑA	14	71,00
HERNÁNDEZ-GUIÓ (156)	1.974	ESPAÑA	11	45,50
VILLALONGA (489)	1.975	ESPAÑA	49	51,00
GUARDIA (144)	1.975	ESPAÑA	69	40,60
PÉREZ JIMÉNEZ (347)	1.975	ESPAÑA	18	38,90
SEGURA (413)	1.977	ESPAÑA	39	34,40
PONS (354)	1.980	ESPAÑA	30	40,00
MILLÁN (281)	1.980	ESPAÑA	14	50,00
ARIAS (18)	1.981	ESPAÑA	10	30,00
MARTÍ (262)	1.982	ESPAÑA	28	39,30
MOREIRA (291)	1.982	ESPAÑA	31	77,40
POVES (359)	1.984	ESPAÑA	48	52,00
MARCOS (256)	1.985	ESPAÑA	15	100,00
POVES (357)	1.986	ESPAÑA	39	56,00
VILASECA (485)	1.986	ESPAÑA	34	93,00
GARREGUES (128)	1.987	ESPAÑA	66	51,40
BORDA (45)	1.987	ESPAÑA	86	36,00
RODRIGO (375)	1.987	ESPAÑA	17	58,80
BARAJAS (27)	1.987	ESPAÑA	75	54,70
ACTUAL	1.987	ESPAÑA	93	65,60

CUADRO VIIC

ALFA-1-FETOPROTEÍNA EN EL CARCINOMA

PRIMARIO DE HÍGADO: ÁFRICA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
URIEL (478)	1.968	ÁFRICA	81	97,00
O`CONOR (318)	1.970	ÁFRICA	231	65,00
GEDDES (129)	1.970	BANTÚ	189	78,00
ABELEV (2)	1.971	BANTÚ	93	82,00
FOLI (118)	1.969	GHANA	35	72,00
ISHI (175)	1.973	GHANA	62	92,00
BAGSHAWE (24)	1.970	KENYA	24	62,50
O`CONOR (318)	1.970	KENYA	14	71,00
PORTUGAL (355)	1.970	MOZAMBIQUE	37	68,00
O`CONOR (318)	1.970	NIGERIA	14	71,00
SMITH (439)	1.972	NIGERIA	50	68,00
SANKALE (408)	1.965	SENEGAL	118	86,00
URIEL (478)	1.968	SENEGAL	101	81,00
PURVES (364)	1.968	SUDÁFRICA	133	75,00
PURVES (364)	1.968	SUDÁFRICA	159	78,00
PURVES (365)	1.970	SUDÁFRICA	130	78,00
KEW (202)	1.982	SUDÁFRICA	404	60,00
ALPERT (8)	1.965	UGANDA	40	50,00
PRIMACK (361)	1.973	UGANDA	49	70,00
NISHI (313)	1.973	UGANDA	56	88,00
VOGEL (493)	1.974	UGANDA	184	66,00
OLWENY (329)	1.980	UGANDA	79	60,00

CUADRO VIC

ALFA-1-FETOPROTEÍNA EN EL CARCINOMA  
PRIMARIO DE HÍGADO: ASIA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
KINGSTON (203)	1.985	ARABIA SAUDÍ	104	63,00
SMITH (437)	1.969	HONG-KONG	60	65,00
SMITH (437)	1.969	HONG-KONG	42	65,00
DESHPANDE (93)	1.981	INDIA	13	92,00
ENDO (103)	1.969	JAPÓN	25	73,00
WADA (496)	1.971	JAPÓN	23	78,00
HISHIOKA (316)	1.971	JAPÓN	15	93,00
SHINOMIYA (429)	1.971	JAPÓN	41	78,00
KURIYAMA (218)	1.971	JAPÓN	9	55,00
KANG (190)	1.972	JAPÓN	27	89,00
NISHOKA (314)	1.973	JAPÓN	37	89,00
HIARI (161)	1.973	JAPÓN	227	78,00
ENDO (102)	1.973	JAPÓN	34	7~,00
NISHI (313)	1.973	JAPÓN	92	66,00
ISHI (175)	1.973	JAPÓN	107	55,00
WADA (495)	1.973	JAPÓN	43	75,00
SAKURAI (400)	1.973	JAPÓN	78	67,00
SASKI (412)	1.973	JAPÓN	36	64,00
NISHIOKA (315)	1.973	JAPÓN	10	80,00
KAWATA (196)	1.974	JAPÓN	160	55,00
KUBO (216)	1.978	JAPÓN	28	78,60
OKUDA (217)	1.980	JAPÓN	1.107	77,60
IWAMURA (189)	1.982	JAPÓN	20	65,00
KOJIRO (209)	1.982	JAPÓN	24	66,70

CUADRO VC

ALFA-1-FETOPROTEÍNA EN EL CARCINOMA

PRIMARIO DE HÍGADO: EUROPA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
FOLI (118)	1.969	GRAN BRETAÑA	35	40,00
FOLI (118)	1.969	GRAN BRETAÑA	17	29,00
SHERLOCK (425)	1.970	GRAN BRETAÑA	5	40,00
CLARK (73)	1.971	GRAN BRETAÑA	9	44,00
CLARK (72)	1.971	GRAN BRETAÑA	17	53,00
AL-SARRAF (12)	1.973	GRAN BRETAÑA	12	66,70
JOHNSON (184)	1.979	GRAN BRETAÑA	30	97,00
WILLIAMS (388)	1.980	GRAN BRETAÑA	28	97,00
MELIA (275)	1.981	GRAN BRETAÑA	40	60,00
JOHNSON (186)	1.981	GRAN BRETAÑA	57	72,00
DUNK (95)	1.984	GRAN BRETAÑA	35	62,90
MARKHAM (258)	1.985	GRAN BRETAÑA	16	62,00
SLUSARCZYK (435)	1.973	POLOQUIA	8	50,00
LEHMANN (233)	1.972	R.D.A.	25	60,00
BRECHOT (54)	1.979	SUIZA	20	90,00
PIROVINO (352)	1.983	SUIZA	62	19,20
URIEL (478)	1.968	U.R.S.S.	28	60,00
ABELEV (2)	1.971	U.R.S.S.	53	64,00
ABELEV (2)	1.971	U.R.S.S.	30	96,00
ABELEV (2)	1.971	U.R.S.S.	24	83,00

CUADRO IVC

ALFA-1-FETOPROTEÍNA EN EL CARCINOMA

PRIARIO DE HÍGADO: EUROPA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
URIEL (478)	1.968	FRANCIA	10	60,00
NECHAUD (312)	1.969	FRANCIA	21	57,00
MAWAS (271)	1.969	FRANCIA	9	88,00
MAWAS (269)	1.970	FRANCIA	71	80,00
ECONOMOPOULOS(97)	1.970	FRANCIA	30	60,00
HIRSCH-MARIE(162)	1.970	FRANCIA	84	58,00
MAWAS (270)	1.971	FRANCIA	22	95,00
SAUGER (413)	1.971	FRANCIA	18	61,00
SAUGER (414)	1.971	FRANCIA	27	59,00
MAWAS (270)	1.971	FRANCIA	23	91,00
BOURGEAUX (48)	1.971	FRANCIA	26	65,00
GEFFEROY (130)	1.971	FRANCIA	18	50,00
BOURGEAUX (49)	1.973	FRANCIA	32	68,80
BUFFE(61)	1.973	FRANCIA	41	95,00
BOREL-GIRAUD (46)	1.975	FRANCIA	42	54,00
ATTALI (22)	1.985	FRANCIA	132	74,00
ECONOMOPOULOS(97)	1.973	GRECIA	35	51,00
TRICHOPOULOS(474)	1.980	GRECIA	80	70,00
GIANNOULIS(132)	1.984	GRECIA	17	57,00
DAMMACO (84)	1.973	ITALIA	22	59,00

CUADRO IIIC

ALFA-1-FETOPROTEÍNA EN EL CARCINOMA

PRIMARIO DE HÍGADO: ASIA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
KISHI (204)	1.983	JAPÓN	57	72,00
ITOSHIMA (176)	1.984	JAPÓN	115	80,00
NAGASUE (302)	1.984	JAPÓN	83	65,00
BUAMAH (59)	1.984	JAPÓN	21	100,00
SHINGAWA (428)	1.984	JAPÓN	52	33,30
NAKANO (308)	1.984	JAPÓN	132	60,00
OKAZAKI (322)	1.985	JAPÓN	57	89,00
OKADA (320)	1.985	JAPÓN	12	69,20
TAMURA (462)	1.986	JAPÓN	23	83,00
EBARA (96)	1.986	JAPÓN	22	45,50
KAKIZOE (188)	1.987	JAPÓN	14	57,00
O'CONOR (318)	1.970	MALASIA	29	72,00
SIMONS (431)	1.971	SINGAPUR	114	68,40
SIMONS (431)	1.971	SINGAPUR	41	73,00
WILLIAMS (388)	1.980	SINGAPUR	50	76,00
O'CONOR (318)	1.970	TAIWAN	15	43,00
LIN (238)	1.970	TAIWAN	26	65,00
TONG (470 a)	1.971	TAIWAN	55	58,00
LIN (239)	1.972	TAIWAN	23	78,00
LIN (239)	1.972	TAIWAN	71	81,70
CHEN (94)	1.984	TAIWAN	17	65,00
LIN (240)	1.984	TAIWAN	92	66,70
WELSH (502)	1.972	VIETNAM SUR	26	42,00

CUADRO IIC

ALFA-1-FETOPROTEÍNA EN EL CARCINOMA PRIMARIO DE

HÍGADO: U.S.A.

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
SMITH (436)	1.969	U.S.A.	16	50,00
ALPERT (10)	1.970	U.S.A.	36	40,00
HULL (169)	1.970	U.S.A.	39	38,00
SMITH (437)	1.970	U.S.A.	12	58,00
ALPERT (9)	1.971	U.S.A.	120	71,00
ALPERT (9)	1.971	U.S.A.	117	50,00
AKDAMAR (5)	1.971	U.S.A.	9	40,00
SMITH (436)	1.971	U.S.A.	12	42,00
SILVER (430)	1.973	U.S.A.	19	95,00
AL-SARRAF (13)	1.973	U.S.A.	12	67,00
AL-SARRAF (12)	1.974	U.S.A.	19	74,00
IHDE (172)	1.974	U.S.A.	67	36,00
WISPIC (505)	1.979	U.S.A.	35	94,00
LIN-BONGARD (243)	1.982	U.S.A.	32	71,90
HEYWARD (158)	1.982	U.S.A.	11	72,70
CHELEWOSKI (71)	1.984	U.S.A.	82	90,20
IHDE (171)	1.985	U.S.A.	37	56,80

CUADRO IC

ALFA-1-FETOPROTEÍNA EN EL CARCINOMA PRIMARIO DE

HÍGADO: AUSTRALIA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PAÍS</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
BOEDINA (43)	1.970	INDONESIA	100	87,00
WOODFIELD (507)	1.972	NUEVA-GUINEA	35	91,00

CUADRO C

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALFA-1-FETOPROTEÍNA Y HBsAg

AUTOR	AÑO	PAÍS	Nº AFP DET.	AFP (+)	%	HBsAg (+)	%
VOGEL (493)	1.974	UGANDA	184	121	66,00	60	90,91
VILLALONGA (489)	1.976	ESPAÑA	49	25	51,02	8	16,00
TRICHOPOUL. (473)	1.977	GRECIA	80	63	78,75	17	27,00
MARSHALL (216)	1.977	INGLATERRA	24	16	66,66	6	37,50
HEYWARD (158)	1.982	U.S.A.	11	8	72,72	8	100,00
CHEN (69)	1.983	JAPÓN	13	10	76,92	10	100,00
PIROVINO (352)	1.983	SUIZA	55	55	100,00	17	30,90
OKADA (320)	1.985	JAPÓN	12	9	75,00	1	11,11
TAMURA (462)	1.986	JAPÓN	23	13	56,52	8	62,00
ACTUAL	1.987	ESPAÑA	98	64	65,31	22	34,38

- 283 -

4.-REACTANTES BIOLÓGICOS PROTEICOS

En los últimos años se están introduciendo en clínica el estudio de proteínas específicas que tienen el carácter de aumentar -reacción positiva- o disminuir -reacción negativa- frente a diferentes noxas patógenas: inflamatorias, necróticas, neoplásicas, etc., RODRÍGUEZ CUARTERO (384).

En el terreno de la Oncología estas investigaciones están en sus albores y la literatura es escasa, siendo mínima en el terreno de las neoplasias primarias de hígado.

El tema tiene gran interés pues en él se imbrican diferentes factores localizados en el propio hígado: por una parte las neoplasias primarias asientan generalmente en hígados enfermos -cirróticos- en los que la síntesis hepática de proteínas es deficitaria y por otro lado, el "estímulo", bien las células tumorales hepáticas o la reacción mononuclear liberadora de prostaglandinas, factor estimulante leucocitario, interleukina, etc., CAVAILLON (66), están en la misma glándula hepática.

Todo ello puede complicarse si además se suman factores sobreañadidos tales como la infección, colostosis, hemorragias digestivas, etc., e incluso las circunstancias aunque no muy habituales, de trastornos de proteínas transportadoras, como la transferrina, alterada en la hemocromatosis, factor predisponente al hepatoma y los

raros casos de déficit en alfa-1-AT.

Un análisis exhaustivo de la literatura nos pone de relieve que sólo un trabajo, CHIO (70), se ocupa específicamente de este aspecto y otros varios, que no sobrepasan la docena, tocan aspectos parciales y con mínimas casuísticas.

CHIO (70), estudia selectivamente la alfa-1-AT, alfa-1-glucoproteína ácida y la beta-2-glucoproteína, encontrando los ascensos en las proporciones que se exponen a continuación en las diferentes hepatopatías.

	<u>alfa-1-AT (%)</u>	<u>alfa-1-GA %</u>	<u>B2G %</u>
Cáncer Hepatocelular	88,90	80,60	2,80
Cirrosis Hepáticas	23,30	20,00	3,30
Hepatitis Agudas	28,60	5,70	11,40

El autor señala que la determinación de los reactantes puede tener especial interés, asociándola a la de la alfa-1-fetoproteína, especialmente en los casos con ligeros o moderados ascensos que se superponen a los que pueden observarse en algunos casos de cirrosis y hepatitis agudas.

SKEREDE (434), en un amplio estudio sobre proteínas plasmáticas en las enfermedades del hígado, estudia la

mayoría de las fracciones proteicas: reactantes biológicos positivos y negativos, proteínas transportadoras, etc.; en 10 casos de tumores hepáticos comprueba importantes descensos de prealbúmina, albúmina y aumentos muy significativos de alfa-1-AT, Hp, ceruloplasmina, C3 y menos significativos de alfa-2-M, ésta última junto con la albúmina y fibrinógeno ha sido analizada experimentalmente en el hepatoma de MORRIS de las ratas por KOJ (206) sin observar diferencias en la alfa-2-M y fibrinógeno, mientras que la albúmina estaba descendida.

ORDÓÑEZ (333), mediante técnica de inmunoperoxidasa demuestra que la alfa-1-AT y menos la alfa-1-antiquimotripsina, son marcadores histicos del carcinoma hepatocelular.

STAAB (445), por su parte encuentra buenas correlaciones entre el CEA y la B2M, aunque ésta última es sobre todo un excelente marcador de las hemopatías linfoplasmacitarias.

Entre nosotros BARRAO CAMPS (30), ha ideado el término de "índice biológico de alarma" para señalar los cambios que ocurren en las alfa-2 y gamma-globulinas y en las enzimas FA y LDH.

Nosotros, basándonos en un estudio muy amplio que teníamos iniciado acerca de los reactantes biológicos proteicos, hemos aplicado al diagnóstico de hepatoma la "reacción biológica alfa-1".

En el estudio estadístico realizado en los proteíno-gramas de los pacientes con hepatomas, comprobamos que

existía significación estadística frente a los controles normales, CUADROS IXL, VIIIL, pero que comparativamente no había diferencias entre las fracciones alfa-1-globulinas con alfa-1-fetoproteína negativa y los que la tenían positiva (elevada); fue éste el motivo de estudiar las principales fracciones que migran con las alfa-1-globulinas (alfa-1-AT y alfa-1-GA) unida a la determinación de alfa-1-fetoproteína a fin de intentar establecer un patrón de "reacción alfa-1" y si éste es característico del carcinoma hepatocelular.

La importancia clínico-diagnóstica es grande, teniendo en cuenta que en nuestro país la mayoría de los hepatomas asientan sobre hígado cirrótico y que en las cirrosis hepáticas se pueden presentar ligeros o moderados ascensos de la AFP. En las TABLAS XVII y XVIII, se expone los resultados obtenidos y en los CUADROS VIIIL y IXL, los encontrados en normales y en cirróticos sin hepatoma.

E). LIPIDOS Y HEPATOMA

Las modificaciones del espectro lipídico en las neoplasias primarias de hígado de índole maligna son variables, y en su génesis pueden intervenir múltiples factores dependientes, dado el primordial papel del hígado en el metabolismo de las lipoproteínas tanto en sentido de síntesis como en el catabólico.

A ello además, hay que añadir otras posibilidades patogénicas; por una parte, en ocasiones predominan los fenómenos colostáticos y las alteraciones quedarían expresadas por el defecto de excreción a través de las vías biliares; en otros casos y ello se ha demostrado experimentalmente, ALSABTI (11), y en el hombre, las anomalías son expresión de un fenómeno de "neo-síntesis", a partir de las propias células tumorales al igual que ocurre, por ejemplo, con la fetoproteína. Es por tanto un fenómeno "paraneoplásico". A este respecto se ha demostrado la síntesis por las células tumorales de colesterol y ácido eicosatetraenoico.

La positividad de este ácido puro es del 37,5% (9 de 21 casos estudiados), mientras que ha sido negativo en metástasis hepáticas (0/14), cirrosis hepáticas (0/10) y controles sanos (0/105), habiéndose encontrado también correlaciones con los niveles séricos de alfa-fetoproteína. OKAZAKI y SIPERSTEIN (323); GOLDFARB (138), SABINE (397); ARAKI (17); GOLDBERG (137) y SIPERSTEIN (438), consideran la hipercolesterolemia como un mecanismo "feed-back"

negativo, (ausencia del control del "feed-back" del colesterol por la beta-hidroxi-beta-metil glutaril CoA reductasa de las células tumorales). KANDUTSCH (189) y YEUNG (508), comprobaron la existencia simultánea de hipoglucemia e hipercolesterolemia, considerándolas como una diversificación de substratos del ciclo tricarboxílico hacia la gluconeogénesis y lipogénesis. SASAKI (411) lo reafirma en dos casos personales. GOLDBERG (137) entre 132 pacientes negros con cáncer primario de hígado, investigaron los niveles de colesterol sérico, encontrando 14 pacientes (11%) con hipercolesterolemia, de los cuales sólo dos tenían un síndrome colostático.

DANILEWITZ (86) experimentalmente, en hepatomas de ratas, ha demostrado que la biosíntesis autónoma de colesterol por las células neoplásicas se debe a una ausencia o defecto de función de los receptores para los quilomicrones "remnants" (que son los que regulan la tasa de colesterol endógeno).

También se ha demostrado que en las neoplasias de hígado y de cabeza del páncreas hay un aumento de los fosfolípidos séricos; se sabe que el hígado es el órgano fundamental de la síntesis y también la llave del metabolismo, habiéndose comprobado un aumento de esta síntesis, que en las neoplasias hepáticas sería por una masiva metilación de fosfatidil-etanol-amina a  $\alpha$ -adenosil-metionina, LEE (231), además de la posible regurgitación por la colostasis.

ANGHILERI (15) experimentalmente en ratas (hepatoma de NOVIKOFF) ha demostrado que la concentración de lipopro-

teinas es mayor en las células neoplásicas que en las de hígado sano.

En niños la incidencia de hipercolesterolemia en neoplasias hepáticas malignas (hepatoblastoma) se presenta en el 50-60% de los casos, MURAJI (301); EXELBY (108); HANAWA (151).

En la literatura española conocemos exclusivamente los trabajos de RUBIES PRAT (392), que aporta dos casos de hepatocarcinoma asociado a hipercolesterolemia (uno tenía 517 y el otro 450 mg/100 ml), el caso LARRAÑAGA (224), que tiene el interés de además de presentar una importante elevación del colesterol (900 mg/ 100 ml) ésta se normalizó tras la extirpación del tumor, y el de MONTES (288) que es un análisis retrospectivo de 102 casos de hepatoma, encuentra once con manifestaciones paraneoplásicas, de las cuales dos eran la hipercolesterolemia (2% de los casos).

El estudio estadístico se realizó entre controles normales y los pacientes con neoplasias primarias implantadas en hígado previamente sano y en hígado basalmente cirrótico, eliminando del estudio aquellos casos en los que existían signos evidentes de colostasis, considerando 5 mg o más de bilirrubina como criterio, al igual que considera GOLDBERG (137); (casos 40-42 en hígado previamente sano y casos 9-19-26-39-44-46-67-79-83-85-98-108, en hígado basalmente cirrótico.

En nuestra serie de 126 pacientes con hepatoma, estudiamos el colesterol en 90 casos, triglicéridos en 52 casos y beta-lipoproteínas en 41 casos.

Las concentraciones de colesterol fueron:

	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
Descendidos menos de		
150 mg/ 100 ml.....	12 .....	13,34
Normales entre		
150-249 mg/ 100 ml.....	58 .....	64,44
Elevados entre		
250-300 mg/ 100 ml.....	13 .....	14,44
Muy elevadas más de		
300 mg/ 100 ml.....	7 .....	7,78
Total .....	90 .....	100,00

Los casos que presentaban colesterol elevado fueron por tanto 20 (13 con valores entre 250-300 mg/ 100 ml y 7 con un valor superior a 300 mg/ 100 ml).

El análisis de las concentraciones de bilirrubina directa con un valor superior a 3 mg/ 100 ml y de la actividad sérica de la fosfatasa alcalina con un índice mayor a 120 U.I., nos permite deducir:

	<u>Nº CASOS</u>	<u>%</u>
Hipercolesterolemias puras	1	5,26
Hipercolesterolemias disociadas	10	52,64
Hipercolesterolemias con colostasis	8	42,10

HIPERCOLESTEROLEMIA, F.A. Y BILIRRUBINA EN EL  
CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO.

Nº CASO	* Colesterol (más de 300)	F.A.	B.D.
2	302	350	0,9
32	370	1.400	4,7
46	317	74	11,0
61	371	185	0,3
67	600	1.080	9,2
80	328	209	3,5
83	304	251	5,4

F.A.: Fosfatasa alcalina.

B.D.: Bilirrubina directa.

\* mg/dl.

CUADRO CI

HIPERCOLESTEROLEMIA Y HEPATOCARCINOMAS

	Nº	%
Hipercolesterolemia sin colostasis	1	5,26
Hipercolesterolemia con colostasis	10	52,64
Hipercolesterolemia con colostasis disociada	8	42,10

Criterios: Bilirrubina directa superior a 3 mg/100ml

F.A. por encima de 120 U.I.

Los resultados son similares a los obtenidos por GOLDBERG, quien entre 132 pacientes con hepatocarcinoma observó 14 casos con colesterol elevado (más de 250 mg%).

HIPERCOLESTEROLEMIA: F.A.; BILIRRUBINA DIRECTA EN  
EL CÁNCER DE HÍGADO.

<u>Nº CASO</u>	<u>* Colesterol (250-300)</u>	<u>F.A.</u>	<u>B.D.</u>
7	260	525	3,1
42	282	765	8,7
45	257	311	4,0
51	268	699	0,3
58	250	113	0,6
59	275	-	2,5
62	270	450	0,9
63	266	915	2,2
65	277	615	0,6
70	250	272	0,4
85	266	170	9,2
97	270	150	4,0
104	271	191	1,7

F.A.: Fosfatasa alcalina.

B.D.: Bilirrubina directa.

\* mg/dl.

CLOFFENT (74), describe un caso de carcinoma hepatocelular en un paciente de 66 años diagnosticado de hepatopatía crónica, cuya primera manifestación fue un cuadro de dolor de tipo biliar e ictericia colestática que evolucionó de forma intermitente a lo largo de 6 meses. MOREIRA (291) entre nosotros, ha descrito dos casos.

**VIII CONCLUSIONES**

CONCLUSIONES

1º.- Las Neoplasias Primarias de Hígado, aumentan en todo el mundo. Una revisión de los trabajos internacionales y españoles (Necrópsica y Clínica) y la aportación de nuestra serie -ciento veintiséis casos- lo confirman.

2º.- Las Neoplasias Primarias de Hígado, afectan preferentemente al varón con hígado previamente enfermo, que en nuestra serie, de 89 varones (71%), fue con hígado cirrótico de 63 casos (71%).

3º.- No hay ninguna prueba bioquímica patognomónica en el diagnóstico de las Neoplasias Primarias de Hígado.

4º.- Los ascensos de la alfa-1-fetoproteína por encima de 2.000 ng/ml constituyen (excluidos tumores de células germinales) el test bioquímico más específico, aunque su sensibilidad es del 65,60%.

5º.- En la génesis de la Neoplasias Primarias de Hígado, es indudable la intervención del virus de la hepatitis B (HBsAg), que se presentó en nuestra serie en el 38,30%, siendo la del anti-HBc del 31,50% y la del anti-HBs del 26,32%, datos de los más elevados de Europa.

6º.- Aunque no hay un patrón enzimático característico, el tipo: moderado ascenso de Glutámico Oxalacetato Transaminasa, cociente Glutámico Oxalacetato Transaminasa y Glutámico Pirúvico Transaminasa (GOT/GPT) mayor de la unidad y ascenso importante de las enzimas de colostasis Fosfatasa Alcalina y Gamma-Glutamil Transpeptidasa es sugerente de neoplasia hepática, aunque difícil de diferenciar si es primaria o metastásica.

7º.- No hay un patrón electroforético proteico característico de Neoplasias Primarias ni metastásica hepáticas.

8º.- El análisis de los "reactantes biológicos" que migran con las alfa-1-globulinas, alfa-1-glicoproteína ácida y alfa-1-antitripsina, puede contribuir al diagnóstico, especialmente en las Neoplasias Primarias injertadas en hígado cirrótico.

**IX      BIBLIOGRAFIA**

BIBLIOGRAFÍA

- 1 .- ABELEV, G.I.; ASSERCRITOVA, I.V.; KRAEVSKY, N.A.; PEROVA, S.D.; PERESVODCHIKOVA, N.I. *Embryonal serum alpha-globulin in cancer patients: diagnostic value.*  
*Int. J. Cancer, 1.967; 2: 551.*
- 2 .- ABELEV, G.I. *Alpha-fetoprotein production by normal liver and liver tumors.*  
*Int. PEETERS, H. (ed) Protides of biological fluids. Vol. 18, p.203. Oxford: Pergamon Press, 1.971.*
- 3 .- AGOSTONI, A.; IDEO, G.; STABILINI, R. *Serum gamma-GT activity in miocardial infection.*  
*Brit. Heart J., 1.965; 27: 688.*
- 4 .- AKAGI, G.; FURUYA, K.; OTSUKA, H. *Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shrikoku, Japan.*  
*Cancer, 1.982; 49: 678-682.*
- 5 .- AKDAMAR, K.; MAUMUS, L.T.; CHERRIE, A.L.; FONT, R.G.; SPARKS, R.D. *Serum alpha-fetoprotein, immunoglobulins (IgG: IgA: IgM) and hepatitis induced antigen in patients with liver disease in the New Orleans area.*  
*Gastroenterology, 1.971; 60: 759.*

- 6 .- ALCALÁ-SANTAELLA, R.; CASTELLANOS, D.; TORRES, F.J.; COS, E. *Tumores de hígado. Problemática de las enfermedades hepato-biliares.* Monografías Médicas. Liade.. Madrid, 1.974; 239-263
- 7 .- ALIMA, M. *Inmunology of hepatic carcinoma.* Nippon. Ninshow, 1.968, 26:49.
- 8 .- ALPERT, M.E.; HATT, M.S.R.; DAVIDSON, C.S. *Hepatoma in Uganda: a study on geographic pathology.* Lancet, 1.968; 1:1.265.
- 9 .- ALPERT, E.; HERSHBERG, R.; SCHUR, P.L. and ISSEL BACHER, K. J. *Alpha-fetoprotein in human hepatoma: Improved detection in serum and quantitative studies using a new sensitive technique.* Gastroenterology, 1.971; 61:137-143.
- 10 .- ALPERT, M. *Alpha-fetoprotein in embryonal hepatoblastoma.* J. Pediat., 1.970; 77:1.058.
- 11 .- ALSABTI, E.A.K. *Serum lipids in Hepatoma.* Oncology, 1.979; 36:11-14.
- 12 .- AL-SARRAF, M.; GO,T.S.; KITHIER, K.; VAITKEVICIUS, V.K. *Primary liver Cancer: A review of the clinical features, blood groups, serum enzymes, therapy and survival of 65 cases.* Cancer (Philad.), 1.974; 33, 574-582.

- 13 .- AL-SARRAF, M.; KITHIER, K.; SARDESAI, S.; VAITKEVICIUS, V.; POULIK, M.D. *The incidence and significance of Australia antigen in cancer patients.* Oncology, 1.973; 27, 128-136.
- 14 .- ANDRES, D.W.; CAPRA, J.A.; PARKER, C.W. *Clinical immunology.* Philadelphia. Sounders W.D., 1.986; I, 1-19.
- 15 .- ANGUILERI, L.J. *Celular lipoproteins, Calcium and Magnesium in Navikoff Hepatoma, Liver of tumor-bearing and liver of normal Rats.* Oncology, 1.974; 29: 152-165.
- 16 .- ANTHONY, P.P. *Primary Carcinoma of the liver: a Study of 282 cases in Uganda africans.* J. Path. Bact., 1.973; 110, 37-48.
- 17 .- ARAKI, E. and OKAZAKI, N. *Eicosatrienoic acid in hepatoma.* Proc. Jap. J. Can. Ass., 1.968; 27: 16-22.
- 18 .- ARIAS, M.; MARTÍNEZ, J.; SÁNCHEZ, A. *Carcinomas hepáticos primarios. Revisión o comentarios a propósito de 10 casos.* Rev. Clin. Esp., 1.980; 158: 283-287.
- 19 .- AROCA. *Cáncer primitivo hepático (estadísticas de necropsia). Aspectos clínico-terapéuticos y epidemiológicos del cáncer de hígado en España.* Editorial Laboratorio Delagrange. Madrid, 1.978; 142

- 20 .- ASAKA, M.; NAGASAE, K.; TOMOTSU, M.; ALPERT, E. Aldolase a isoenzyme in serum and tissues of patients with liver disease.
- 21 .- ASAKA, A.; NAGASAE, K.; MIYAZAKI, T.; ALSPER, E. Radioimmunoassay of aldolase A. Determination of normal serum levels and increased serum concentrations in cancer patients.  
*Cancer*, 1.993; 51: 1.873-1.880.
- 22 .- ATTALI, P.; PROD'HOMME, S.; PELLETIER, G. Carcinomes hepatocellulaires en France. Aspects cliniques, biologiques et virologiques chez 197 malades.  
*Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1.985; 9: 196-402.
- 23 .- AXELSON, O.; ANDERSON, K.; HOGSTEDT, C.; HOLMBERG, B.; MOLINA, G.D.; DE VERDIER, A. A cohort study on trichloroethylene, exposure and cancer mortality.  
*J. Occup. Med.*, 1.978; 20: 194-196.
- 24 .- BAGSHAWE, A.; PARKER, A.M. Age-Distribution of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma.  
*Lancet*, 1.970; 2: 268.
- 25 .- BALCELLS, A.; PÉREZ-SANDOVAL, D.; BENARENTE HERRERO, J. La leucino-aminopeptidasa en las enfermedades hepatobiliarias.  
*Med. Clin.*, 1.964; 43: 289-295.

26 .- BALLESTA GIMENO, A.M.; MOLINA PORTO, R. Antígeno carcinoembrionario.

Laboratorio 1.984; 78, 467: 473-484.

27 .- BARAJAS MARTÍNEZ, J.; POVES MARTÍNEZ, E.; JIMÉNEZ JAÉN, C.; RÁBAGO TORRES, T.; VELO RICOTE, G.; FERNÁNDEZ PACHECO, A.; ALCALÁ-SANTAELLA, R. Manifestaciones clínico-analíticas del hepatocarcinoma.

Rev. Esp. Ap. Dig., 1.987; 71 (supl): 79.

28 .- BARAJAS MARTÍNEZ, J.M.; POVES MARTÍNEZ, E.; AGUIRRE LOSADA, A. Síndrome de Budd-Chiari por hepatocarcinoma.

Rev. Esp. Enfer. Apar. Dig., 1.984; 66, 2: 151-156.

29 .- BARAJAS MARTÍNEZ, J.; POVES MARTÍNEZ, E.; BITTINI COPANO, A.; DOMÍNGUEZ MONTERO, P.; LCCHES PRADO, N.; JIMÉNEZ JAÉN, C.; MARTÍNEZ PUEYO, M.; ALMOGUERA ARIAS, I. Utilidad del estudio gammagráfico combinado con coloide Tc-99 y citrato de Galio 67 en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular en cirrosis hepática.

Rev. Esp. Enf. Ap. Dig., 1.987; 72: 113-115.

30 .- BARRAO CAMPS, F. Índice biológico de alarma: un parámetro para la detección del hepatocarcinoma en el cirrótico.

Ann. Med. Intern., 1.984; 5: 167-171.

31 .- BASSENDINE, M.F.; DELLA SEAT, L.; SALMERÓN, J.  
Incidence of hepatitis B virus infection in  
alcoholic liver disease, HBsAg negative chronic  
active disease on primery liver cell cancer  
in Britain.

Liver, 1.983; 3: 65-70.

32 .- BENHAMOU, J.P.; FAUVERT, R. Le cancer primitif  
du foie en France; a propos de 25 observations.  
Semaine Hôp. Paris, 1.958; 34: 121.

33 .- BERENGUER LA PUERTA. Aspectos clínico-terapéuticos  
y epidemiológicos del cáncer de hígado en España.  
Editorial laboratorio Delagrange. Madrid, 1.978;  
143-145.

34 .- BERK, J.E.; LIEBER, M.M. Primary carcinoma of  
the liver in hemocromatosis.  
Am. J. Med. Sci., 1.941; 202: 708.

35 .- BERMAN, C. Primary cancer of the liver in Africa,  
in Raven R.W.: Cancer.  
London BUTTERWORTH and Company Ltd., 1.958;  
III: 220.

36 .- BERMAN, C. Primary carcinoma of the liver: a  
study in incidence, clinical manifestations. Patho-  
logy and Aetiology.  
London, H.K. Lewis and Company Ltd., 1.951.

37 .- BERMAN, M.M.; LIBBEY, N.P. and FOSTER, J.M. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma an atypical variant with a favorable prognosis.

Cancer, 1.980; 46: 1.448-1.455.

38 .- BERSTEIN, M.S.; HUNTER, R.L. and YACHNIN, S. Hepatoma and peliosis hepatic developing in patients with fanconi's anemia.

New. Eng. J. Med., 1.971; 284: 1.135-1.136.

39 .- BETANCOR LEÓN, P.; CAMPOS CAUTERO, R.; ROJO CARTIJÓN, P.; SOLÍS HERRUZO, J.; MARÍN LEÓN, I.; SCHULLER PÉREZ, A.: Porfiria hepática crónica y carcinoma primitivo de hígado. Aportación de seis casos.

Gastroenterol. y Hepatol., 1.978; 1: 166-171.

40 .- BLANES BERENGUEL; ISPIRNA, I.; URIBARRI; RAMÓN Y CAJAL, I.; MARTÍNEZ MARTÍNEZ, A. Estudio necropsico de 30 casos de tumor hepático primitivo.

Rev. Clin. Esp., 1.975; 139: 450-460.

41 .- BOCKUS HENRY, L. Metabolismo de las proteínas.

Gastroenterol. 1<sup>st</sup> ed., 1.981; III: 52-56.

42 .- BODANSKY, O. General aspect of enzymes in cancer: the glycolitic sequence in O. Bodansky; biochemistry of human cancer.

Academic Puss. Inc. New York, 1.975; 33-60.

- 43 .- BOEDINA KRESNO, S.; GANDASOEBRATA, R. & RÜMKE, P. Serum alfa-fetoprotein in Indonesia. *Lancet*, 1.970; 1: 1.178-1.179.
- 44 .- BOMBI, J.A.; MARTÍ, M.; CARDESA, A. Sobre la incidencia de hepatocarcinoma y cirrosis hepática. *Gastroenterol. Hepatol.*, 1.986; 9: 416.
- 45 .- BORDA CELAYA, F.; FORTUN DE CIRIZA, M.T.; TIBERIO LÓPEZ, G.G.; MUÑOZ NAVAS, M.; VIDAN CRUZ, J.R.; ZOZAYA URMENETA, J.M.; URIBARRE ECHEVARRÍA, R.; MARTÍNEZ MARTÍNEZ, B. Revisión de nuestros métodos de diagnóstico e instrumental en el carcinoma hepatocelular. *An. Med. Int.*, 1.987; 4: 159-165.
- 46 .- BOREL-GIRAUD, N.; NYSSEN, M.; DORCHE, J. La recherche de l'alpha-1-fetoprotéine par inmunolectrophorís à centre courant sur cellogel. *Clin. Chem. Acta.*, 1.973; 49: 169.
- 47 .- BOSS, L.P.; BENDER, T.R.; SCHREEDER, M.T.; MAYNARD, J.E. Hepatitis B testing in the families and villages of five young eskimos with primary hepatocellular carcinoma. *Am. J. Epidemiol.*, 1.981; 114: 95-101.
- 48 .- BOURGEAU, C. Etude de l'alpha-1-fetoprotéine dans les affections testiculaires et hépatiques. *Ann. Gastroent. Hepat.*, 1.971; 7: 583.

- 49 .- BOURGEAUX, C.; TEPO, C.; BORDES, M. Australian antigen and primary liver cancer. Relationship with alpha-fetoprotein.  
*Arch. Franc. Mol. Appar. Dig.*, 1.971; 62: 133-137.
- 50 .- BRAS, G. Nutritional aspects of cirrhosis and carcinoma of the liver.  
*Fed. Proc.*, 1.961; 20:353--360.
- 51 .- BRAUNSTEIN, G.D.; VOGEL, C.I.; VAITUKAITIS, J.L.; ROSS, G.T. Ectopic production of human chorionic gonadotropin in Ugandan patients with hepatocellular carcinoma.  
*Cancer (Philad.)*, 1.973; 32: 223-226.
- 52 .- BRECHOT, C.; POURCEL, C. Presence of integrated hepatitis virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma.  
*Nature*, 1.980; 286: 533-535.
- 53 .- BRECHOT, C.; HADCHOVEL, M.; SCOTTO. State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes with HBsAg positive and HBeAg negative liver disease.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1.981; 78,3: 306-310.
- 54 .- BRECHOT, C. Le rôle du virus de l'hépatitis B dans l'apparition des carcinomes hépatocellulaires chez les malades atteints de cirrhose alcoolique.  
*Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1.979; 6: 727-730.

55 .- BRECHOT, C.; NALPAS, B.; COUHOUCE, A.M. Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease.  
N. Engl. J. Med., 1.982; 306:1.384-1.387.

56 .- BRETHOTZ, A. L'hepatome.  
Schweiz. Med. Wschr., 1.979; 109: 946-949.

57 .- BROCK, J.F. Survey of the world situation on Kwashiorkor.  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1.954; 57: 696-713.

58 .- BROCK, J.H.; SUTCLIFFE, R.G. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencefaly and spina bifida.  
The Lancet, 1.972; 2: 197-199.

59 .- BUAMAH, P.K.; GIBB, I.; BATES, G.; MILFORD WARD, A. Serum alpha-fetoprotein heterogeneity as a means of differentiating between primary hepatocellular carcinoma and hepatic secondaries.  
Clin. Chim. Acta, 1.984; 139: 313-316.

60 .- BUAMAH, P.K.; HARRIS, R.; JAMES OLIVER, F.W.; SKILLEN, A.W. Lentil-Lectin-Reactive Alpha-fetoprotein in the differential diagnosis of benign and malignant liver disease.  
Clin. Chim., 1.986; 32,11: 2.083-2.084.

- 61 .- BUFFE, D. *Fetoproteins and children's tumors.*  
*Gann. Monogr. on Cancer Res.*, 1.973; 14: 117.
- 62 .- CANAL, P.; BUGAT, G.; SOULA; CONBES, P.F. *The measurement of total lactic dihydrogenase and its isoenzymes in solid tumors.*  
*Biomedicine*, 1.980; 33: 222-226.
- 63 .- CARNEADC; LOIZAGA; SERRERA; ANDREU KERN. *Hepatomas. Revisión de la casuística.*  
*Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.*, 1.971; 701-706.
- 64 .+ CASTAGNA, J.; BENFIELD, J.R. *The reliability of liver scans and functions test in detecting metastases.*  
*Surg. Gynecol. and Obstetr.*, 1.972; 134: 464-466.
- 65 .- CASTRO FERNÁNDEZ, M. *Metástasis peritoneales del hepatocarcinoma. Presentación de 11 casos con diagnóstico laparoscópico.*  
*Rev. Esp. Enf. Apar. Dig.*, 1.985; 68,6: 497-501.
- 66 .- CAVAILLON, J.M.; HAEFFNER-CAVAILLON, N. *L'interleukine 1: un médiateur aux multiples fonctions.*  
*Press Med.*, 1.986; 15: 185-187.
- 67 .- CHAIM CHAIMOFF. *Gamma-glutamyl transpeptidase as an aid in the diagnosis of liver metastasis.*  
*I.J. Med. Sci.*, 1.975; 11: 8.

- 68 .- CHEN, D.S.; SUNG, J.L. Serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma.  
*Cancer*, 1.977; 40: 779-783.
- 69 .- CHEN, D.S.; SHEN, J.C.; SUNG, J.L. Small hepatocellular carcinoma. A clinicopathological study in thirteen patients.  
*Gastroenterology*, 1.982; 83: 1.109-1.119.
- 70 .- CHIO, L.F.; DON, CH.J.T. Changes in serum alpha-1-antitrypsin, alpha-1-acid glycoprotein and beta-2-glycoprotein in patients with malignant hepatocellular carcinoma.  
*Cancer*, 1.979; 43: 596-604.
- 71 .- CHLEBOWSKI, R.T.; TONG, M.; WEISSMAN, J.; BLOCK, J.B.; RAMMING, K.P. Hepatocellular carcinoma. Diagnosis and prognosis features in North American patients.  
*Cancer*, 1.984; 53: 2.701-2.706.
- 72 .- CLARK, J.V. Assessment of foetal and cord blood amniotic fluid and hepatoma patients' blood for three foetal antigens.  
*Prot. Biol. Fluids*, 1.971; 18: 235.
- 73 .- CLARK, J.V. Serum alpha-1-f oprotein in liver disease.  
*Lancet*, 1.970; 1: 88.

- 74 .- CLOFENT, J.; SAI MIGUEL, G.; RODRÍGUEZ LÓPEZ, C. Ictericia obstructiva por hemobilia secundaria a hepatocarcinoma.  
*Gastroenterol. y Hepatol.*, 1.983; 6: 2.
- 75 .- COHEN, C.; BERSON, S.D.; GEDDES, E.W. Liver cell dysplasia. Association with hepatocellular carcinoma. Cirrhosis and hepatitis B antigen carrier status.  
*Cancer*, 1.979; 44: 1.671-1.676.
- 76 .- COLLIER, N.A.; BLOOM, S.R.; HODGSON, H.J.F. Neurotensin secretion by fibrolamellar carcinoma of the liver.  
*Lancet*, 1.984; 1: 538-540.
- 77 .- CORROCCHER, R.; CASARIL, M.; BELLISOLA, G.; GABRIELLI, G.B.; NICOLI, N.; GUIDI, G.C.; SANDRE, G. Severe impairment of antioxidant system in human hepatoma.  
*Cancer*, 1.986; 58: 1.658-1.662.
- 78 .- CORUTCHET, H.P.; TEZ, J.J.; KAY, S.; LAWRENCE, W. Primary liver cancer.  
*Surgery*, 1.971; 467-479.
- 79 .- CRAXI, A.; RAIMONDO, G.; PAGLIARO, L. Does delta infection play a part in the pathogenesis of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma?  
*Brit. Med. J.*, 1.987; 289: 322.

- 80 .- CREECH, J.L.; JOHNSON, M.N. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride.  
*J. Occup. Med.*, 1.974; 16: 150-151.
- 81 .- CRUICKSHNK, A.H. The pathology of 111 cases of primary hepatic malignancy collected in the Liverpool region.  
*J. Clin. Path.*, 1.961; 14: 120-131.
- 82 .- CUARTERO PLAZA, A. Alfa-fetoproteína.  
*Laboratorio*, 1.984; 78,467: 485-492.
- 83 .- CYRIL, O.; ENWONWU. The role of dietary aflatoxine in the genesis of hepatocellular cancer in developing countries.  
*Lancet*, Oct. 1.984; 27.
- 84 .- DAMMACCO, F.; MIGLIETTA, A.; ANTONACI, S.; BONOMO, L. Alpha-fetoprotein and Australian antigen in primary liver.  
*Cancer Digestior (Basel)*, 1.973; 9: 41.
- 85 .- DANIELWITZ, M.D.; HERRERA, G.A.; KEW, M.C.; MENDELSOHN, D.; BARNES, S.; ALEXANDER, C.B.; HIRSCHOWITZ, B.I.; SPENNEY, J.G. Autonomous cholesterol biosynthesis in murine hepatoma. A receptor defect with normal coated pits.  
*Cancer*, 1.981; 54: 1.562-1.568.

- 86 .- DANIELWITZ, M.D.; MENDELSOHN, D.; McKEW. Hypercholesterolemia in hepatocellular carcinoma: Mechanism of autonomous cholesterol biosynthesis in rat hepatoma model.  
*Abstract of iasl papers*, 1.980; 1.103.
- 87 .- DARNIS, F. Papel del virus B en la génesis del cáncer primitivo de hígado.  
*La vie medicale*, Oct. 1.983; 157: 5-11.
- 88 .- DA SILVA HORTA, J.; ABBAT, J.D.; CAYOLLA DA MOTTA, RORIZ, M.L. Malignancy and other late effects following administration of thorotrast.  
*Lancet*, 1.965; 2: 201-205.
- 89 .- DAVIDSON, A.R.; TOMLINSON, S.; CALNE, R.Y.; WILLIAMS, R. The variable course of primary hepatocellular carcinoma.  
*Br. J. Surg.*, 1.974; 61: 349-352.
- 89a.- DAVIES, J.N.P.; OWOR, R. The diagnosis of primary carcinoma of the liver.  
*East African M.J.*, 1.960; 37: 249-254.
- 90 .- DELONG, S. Drinking water and liver cell cancer  
*Chinese Medical Journal*, 1.979; 92: 748-756.
9. .- DEL VILLAR NEGRO, A. Cáncer primitivo de hígado en Vizcaya. Estudio necrópsico.  
*Rev. Clin. Esp.*, 1.983; 171: 277-280.

- 92 .- DESBUQUOIS, B.; BENHAMOU, J.P.; FAUVEURT, R. L'exploration fonctionale hépatique au cours des Cancers du foie chez l'adulte.  
*La Revue du Practitien*, 1.963; 13: 1.233-1.240.
- 93 .- DESHPANDE, A.D.; PATIL, S.D.; TALIB, S.H. Comparative study of needle biopsy and alpha-fetoprotein detection in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma.  
*J. Assoc. Phys. Ind.*, 1.981; 29: 129-132.
- 94 .- DING-SHINN CHEN; JUEI-LOW SUNG. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma.  
*Gastroenterology*, 1.984; 86: 1.404-1.409.
- 95 .- DUNK, A.A.; SCOTT, S.C.; JOHNSON, P.J.; MELIA, W.; SLOCK, A.; MAURRAY-LYON, I.; WILLIAM, R.; THOMAS, H.C. Mitozantrone as single agent therapy in hepatocellular carcinoma.  
*A Phase II Study. J. Hepatol.*, 1.985; 1: 395-404.
- 96 .- EBARA, M.; OHTO, M.; SHINAGAWA, T.; SUGIURA, N.; KIMURA, K. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients.  
*Gastroenterology*, 1.986; 90: 289-298.
- 97 .- ECONOMOPOULOS, P. Alpha-fetoprotein in Greece and France.  
*Lancet*, 1.970; I: 1.337.

- 98 .- EDMONDSON, H.A. *Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts.*  
*Atlas of tumor pathology, Sect. 7, Fasc. 25.*  
Washington, D.C. Armed Force Institute of Pathology, 1.958.
- 99 .- EDMONDSON, H.A.; STEINER, P.E. *Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48.900 necropsies.*  
*Cancer, 1.954; 7: 264.*
- 100 .- EDWIN, M. COHN. *Pruebas funcionales hepáticas y otros métodos de diagnóstico.*  
*Gastroenterology, 1.984; III: 132-181.*
- 101 .- EL-DOMEIRI, A.A.; HUVAS, A.G.; GOLDSMITH, H.S. *Primary malignant tumors of the liver.*  
*Cancer, 1.971; 27: 7.*
- 102 .- ENDO, Y.; KANAI, K.; LINO, S.; ODA, T. *Clinical significance of alpha-fetoprotein with special reference to primary cancer of the liver.*  
*Gann. Monogr. On Cancer Res., 1.973; 14: 67.*
- 103 .- ENDO, Y.; ETO, S.; LINO, S.; FUJIWARA, K.; MIKAYE, K.; KANETAKA, R.; YAMANAKA, M.; SUZUKI, H.; ODA, T.; YOSHITOSHI, Y.; JUJI, T.; YOKOCHI, T.; MIURA, T. *Diagnosis of primary liver cancer by alpha-fetoglobulin.*  
*KANZO. Acta, 1.959; 10: 143.*

- 104 .- ENRÍQUEZ, L.; FERRER, R.; SCHWARZ, A. Anatomía patológica del cáncer de hígado. Revisión del material de autopsias y biopsias.  
Comunicación del IV Congreso Nacional de Anatomía Patológica. Rev. Clin. Esp., 1.970; 217-224.
- 105 .- ENRÍQUEZ DE SALAMANCA, R.; ROMERO GARCÍA-ALIX, F.; PRIETO RODRÍGUEZ, S.; MARTÍN ALONSO, A.; PEÑA PAYERO, M.L. Hepatoma maligno asociado a porfiria cutánea tarda.  
Gastroenterol. y Hepatol., 1.979; 2: 27-30.
- 106 .- ESCARTÍN, M.; CHANTAR, B. Tumores primitivos del hígado, comentarios a propósito de 19 casos.  
Rev. Clin. Esp., 1.969; 113; 2: 163-172.
- 107 .- ETIENNE, J.P.; ATTALI, P. Carcinome hepatocellulaire et cirrhose alcoolique.  
Rev. Pract., 1.986; 36: 2.293-2.297.
- 108 .- EXELBY, P.R.; EL-DOMEIRI, A.; HUVOS, G. Primary malignant tumors of the liver in children.  
J. Pediatr. Surg., 1.971; 6: 272-276.
- 108a.- FARHI DIANE, L.; SHIKES ROBERT, H.; MURARI PAMELA, J.; SILVERBERG STEVE, G. Hepatocellular carcinoma in young people.  
Cancer, 1.983; 52: 1.516-1.525.
- 109 .- FARRERAS, P.; ROZMAN, C. Medicina Interna I. Exploración de hígado. Laparoscopia.  
1.984; 1: 228-229.

110 .- FEKETE, F.; GLOT, P.H. Les metastases hépatiques. Leur découverts. Possibilitées actuelles de traitement.  
Rev. Prat., 1.971; 21: 15.

111 .- FELDER, M.R.; CHURCH, W.K.; SHAFFER, J.B. Analysis of genetically defined liver enzymes in transplantable hepatomes and developing liver of the mouse.  
Oncology, 1.982; 39: 382-390.

112 .- FELGELSON. L'activité sérique de la gamma-GT dans les complications hépatiques de la mucoviscidosis.  
N. Press. Med., 1.971; 1: 1.899.

113 .- FENOGLIO, C.; FERENCZY, A. Hepatome associated with marked plasmocytosis and polyclonal hipergamma globulinemia.  
Am. J. Med., 1.971; 55: 111-115.

114 .- FERENCI, P.; DRAGOSIES, B.; MAROSI, L.; KISS, F. Relative incidence of primary liver cancer in cirrhosis in Austria. Etiological consideration.  
Liver, 1.984; 4: 7-14.

115 .- FERNÁNDEZ, J.J.; MASFERRER, R. Cáncer primitivo de hígado.  
Arch. Colegio Médico El Salvador, 1.965; 18: 63-96.

- 116 .- FERNÁNDEZ-IZQUIERDO, A.; LLOMBART-BOSCH, A. Correlaciones anatomo-clínicas en el carcinoma hepático primitivo: estudio de 130 casos procedentes del área geográfica de Valencia.  
*Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.*, 1.986; 70: 127-132.
- 117 .- FISHER, D.; LABAYLE, D. Cirrhose avec immunoglobuline monoclonale suivie du développement d'un hépatome.  
*Nouv. Press Med.*, 1.979; 8: 1.269.
- 118 .- FOLI, A.K.; SHERLOCK, S.; ADINOLFI, M. Serum alpha-fetoprotein in patients with liver disease.  
*Lancet*, 1.969; II: 1.261-1.269.
- 119 .- FOLKE LITHNER; LENNART WETTERBERG. Hepatocellular carcinoma in patients with Acute intermittent Porphyria.  
*Acta Med. Scand.*, 1.984; 215: 271-274.
- 120 .- FORTNER, J.G.; KIM, D.K.; HOPKINS; BARRETT, M.K.; PINSKY, C.M.; DAY, N.K. Tumologic function in patients with carcinoma of the pancreas.  
*Surg. Gynecol. Obstet.*, 1.980; 150: 215.
- 121 .- FORTNER, J.G.; KIM, D.K.; MACLEAN, B.J.; BARRETT, M.K.; IWATSUKI, S.H.; TUNBULL, A.D.; HOWLAND, W.S.; BEATTIE, E.J. Major hepatic resection for neoplasia: Personal experience in 180 patients.  
*Ann. Surg.*, 1.978; 188: 363-371.

- 122 .- FREY, P.; SCHMID; KNOBLAUCH. Die klinik des Leberskarzinoms.  
*Deutsche Medizine Wocheres*, 1.975; 38: 1.625-1.649.
- 123 .- FUKUDA, Y.; IMOTO, M.; HAYAKAWA, T. Serum levels of secretory immunoglobulin A in liver disease.  
*Ann. J. Gastroenterology*, 1.985; 80: 237-241.
- 124 .- GADJOS, A. "1-alfa-fetoprotéine".  
*Nouv. Press Med.*, 1.973; 15: 987.
- 125 .- GALL, E.A. Primary and metastatic carcinoma of liver. Relation-ship to hepatic cirrhosis.  
*Arch. Path.*, 1.960; 70: 226.
- 126 .- GALL, E.A. Posthepatitis postnecrotic and nutritional cirrhosis.  
*Ann. J. Path.*, 1.960; 36: 241-271.
- 127 .- GANROT, O; TRELL, E. alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma with an abnormal electrophoretic alpha-1- fraction.  
*Acta. Med. Scand.*, 1.970; 188: 303-305.
- 128 .- GAREIGUES GIL, V.; PRIETO CASTILLO, M.; BERENGUER LA-PUERTA, J. Análisis clínico-patológico de una serie de 80 hepatocarcinomas primarios.  
*Gastroenterol. Hepatol.*, 1.986; 8: 291-295.

129 .- GEDDES, E.W.; FALKSON, G. Malignant hepatoma in the Bantu.  
*Cancer*, (Philad.) 1.970; 25: 1.271-1.278.

130 .- GEFFROY, Y.; BOUREILLE, J.; DENIS, P.; COLIN, R.; METAYER, P. Bilan d'une recherche systématique de l'alpha-fetoprotéine dans 224 hépatopathies.  
*Sem, Hôp. Paris*, 1.971; 47: 1.281.

131 .- GERALD BEVAN, M.B. Serum immunoglobulin levels in cholestasis.  
*Gastroenterology*, 1.969; 56,6: 1.040-1.046.

132 .- GIANNOULIS, E.; ARVANITAKIS, C.; NIKOPOULOS, A.; DOUTSOS, I.; TOURKANTONIS, A. Diagnostic value of serum ferritin in primary hepatocellular carcinoma.  
*Digestion*, 1.984; 30: 236-241.

133 .- GIBINSKI, K. La gammaglutamyl-transpeptidase au 1<sup>er</sup> état physiologique et pathologique.  
*Rev. Int. Hépat.*, 1.966; 16: 1.249.

134 .- GIBINSKI, K.; SZATON, R.; MARASKET, J. Evaluation of gammaglutamil-transpeptidase and LAP. Determination in internal disease.  
*Gastroenterology*, 1.963; 99: 237.

- 135 .- GIBSON, J.D.; WU, P.C.; HO, J.C.I.; LAUDER, I.J.  
Hepatitis B surface antigen, hepatocellular  
carcinoma and cirrhosis in Hong-Kong. A necropsy  
study.  
1.963-1.976. Dr. J. Cancer, 1.980; 42: 370-377.
- 136 .- GLENETT, J. Primary carcinoma of the liver.  
Acta Microbiol. Scand., 1.961; 51: 50.
- 137 .- GOLDBERG, R.B.; BERSOHN, I.; KEW, M.C. Hypercho-  
lesterolaemia in primary cancer of the liver.  
S.Afr. Med. J., 1.975; 49. 1.461-1.466.
- 138 .- GOLDFARB, S.; PITOT, H.C. The regulation of beta-  
hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase  
in Morris Hepatomas 5.123 C, 7.800 and 9.618A.  
Cancer Res., 1.971; 31: 1.879-1.882.
- 139 .- GÓMEZ MOLÍ, J.; SÁNCHEZ-TAPIAS, J.M.; BRUGUERA,  
M.; RODÉS, J. Variaciones de GOT, GPT, cociente  
GOT/GPT y fosfatasa alcalina en el desarrollo  
de carcinoma hepatocelular sobre cirrosis.  
Gastroenterol. Hepatol., 1.984; 7: 176-186.
- 139a.- GORDON, A.H. The efect of traumma and parcial  
hepatectomy on the rates of syntesis of plasma  
proteins by the liver. Rothschild A.M. Woldmann. The  
plasma protein metabolism.  
New York, Acad. Press, 1.970; 351-356.

140 .- GOVINDA REDDY, D.; SRINIVASA RAO, K. Primary carcinoma of the liver among South Indians.

J. Indian. M.A., 1.962; 19: 3.

141 .- GOVINDARJAN, S.; HEVIA, F.J.; PETERS, R.L. Prevalence of delta antigen/antibody in beta-viral-associated hepatocellular carcinoma.

Cancer, 1.984; 53: 1.692-1.694.

142 .- GRANADOS PEÑACOVA; DÍAZ LOBÓN; GUTIÉRREZ FÉREZ; SANTA VALIENTE; PÉREZ PIGUERAS. Diagnóstico del hígado tumoral.

Rev. Esp. Enferm. Ap. Dig., 1.987; 71(supl) 78.

142a.- GRAS, J. Disproteinemias con variación ligera o nula de la proteinemia total.

Proteínas plasmáticas. Edit. Jims. Barcelona, 1.983; Cap. 11: 581-703.

143 .- GREENE, L.S.; SCHIFF, L. Primary carcinoma of the liver a plea for earlier diagnosis with emphasis on the serum alkaline phosphatase values. Gastroenterology, 1.961; 40: 219-223.

144 .- GUARDIA, J.; PEDREIRA, J.; VILASECA, J.; VILLALONG, C.; BENET, J.M.; BACARDI, R. Frecuencia del cáncer de hígado en nuestro ambiente. Comunicación a la mesa redonda sobre hepatomas. Aspectos epidemiológicos.

XI Reunión de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid, 1.975.

- 145 .- GUARDIA, J.; BACARDI, R.; MARTÍNEZ VÁZQUEZ, J.M.; CAÑADAS, E. Hepatocarcinoma primario y virus de la hepatitis.  
Med. Clin., 1.971; 56: 181-183.
- 146 .- GUIX PERICÁS, M.; SANCHO POCH, F.; PLADEROLLENS ROCA, M.; ENRÍQUEZ PARADELA, J.; TRÍAS RUBIES, R. Hepatocarcinoma fibrolamellar. Presentación de dos casos.  
Gastroenterol. y Hepatol., 1.983; 6: 475-479.
- 147 .- GUSTAFON, E.G. An Analysis of 62 cases of primary carcinoma of the liver based on 24.000 autopsies at Bellevue Hospital.  
Ann. Intern. Med, 1.937; 11: 889.
- 148 .- HADZIYANNIS, J.; MERIKAS, G.E.; AFROUDAKIS, A.P. hepatitis associated antigen in chronic liver disease.  
Lancet, 1.970; 2: 100.
- 149 .- HAGSTRON, R.M.; BAKER, T.D. Primary hepatocellular carcinoma in thru male sibling.  
Cancer, 1.969; 22: 142-156.
- 150 .- HAMMOND, K.D.; GRAVEMOR, M.J.; PIESAS, D. Electrophoretic studies of serum gamma-glutamyl transferase from patients with hepatoma.  
Ann. Clin. Biochem., 1.985; 22: 376-380.
- 151 .- HANAWA, Y.; ISE, Y.; HASEGAWA, T. Serum cholesterol in children with hepatoma.  
Jap. J. Clin. Oncol., 1.971; 12: 129-136.

152 .- HARRISON, N.W.; DHRU, D.; PRIMACK, A.; KYALWAZI, S.K. *The surgical management of primary hepatocellular carcinoma in Uganda.*  
*Brit. J. Surg.*, 1.973; 60: 565-569.

153 .- HARVEY VERNON, J.; WOODFIELD GRAEME, D.; PROBERT JOHN, C. *Maternal transmission of hepatocellular carcinoma.*  
*Cancer*, 1.984; 54: 1.360-1.363.

154 .- HENDERSON, E.E.; PRESTON-MARTIN, S.; EDMONDSON, H.A.; PETERS, R.L.; PIKE, M. C. *Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives.*  
*Br. J. Cancer*, 1.983; 48: 437-440.

155 .- HERMOSILLA, L.M.; RODRÍGUEZ, H.H.; GUTTMAN, B.; SAFFIE, F. *Cáncer primitivo del hígado.*  
*Rev. Med. Chile*, 1.950; 78: 600-601.

156 .- HERNÁNDEZ-GUIÓ, C. *Cáncer primitivo de hígado con y sin cirrosis: Revisión de 50 casos.*  
*Rev. Clin. Esp.*, 1.974; 135: 5.

157 .- HEY-CHI HSU; WEN-SHIN-JEN LIN; MING-JU TSAI. *Hepatitis B surface antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan.*  
*Cancer*, 1.983; 52: 1.825-1.832.

- 158 .- HEYWARD, W.L.; LANIER, A.P.; Mc MAHON, B.J.; BEDER, T.R. Serological markers of hepatitis B virus and alpha-fetoprotein levels preceding primary hepatocellular carcinoma Alaskan Esauimos. *Lancet*, 1.982; 23: 889-891.
- 159 .- HIGGISON, J. Relation of carcinoma of the liver to cirrhosis, malaria, syphilis and parasitic disease. *Schweiz. Ztschr. Allg. Path.*, 1.955; 18: 625-643.
- 160 .- HILL, F.G.; SAMMONS, H.G. An interpretation of the elevation of serum alkaline phosphatase in disease. *J. Chin. Path.*, 1.967; 20: 654.
- 161 .- HIRAI, H.; NISHI, S.; WATABE, H.; TSUKADA, Y. Some chemical, experimental and clinical investigations of alpha-fetoprotein. *Gann. Monogr. On Cancer Rev.*, 1.973; 14: 19.
- 162 .- HIRSCH-MARIE, H.; CONTE, M. Presence et significance de l'alpha-fetoprotein dans le sérum. *Sem. Hop. Paris*, 1.970; 46: 3.057.
- 163 .- HITA PÉREZ, J.; COSNU JIMÉNEZ, A.; PÉREZ CARNERO, A.; MURO, J.; VÁZQUEZ RODRÍGUEZ, J.; OLMO FABRA, A. Tumores hepáticos primitivos malignos y síndromes paraneoplásicos. *Rev. Esp. Enferm. Ap. Dig.*, 1.974; 42: 415-424.

164 .- HOBBS, J.R. Immunoglobulins in clinical chemistry.  
Adv. Clin. Chem., 1.971; 14: 219-301.

165 .- HOLM, S.; WAHLIN, A.; WAHLQUIST, L.; WEDREN, H. Plasma proteins and anti-kidney antibodies in renal carcinoma.  
Scand. J. Urol. Nephrol., 1.982; 16: 163.

166 .- HOMEIDA, M.M.A.; DANESHEMEND, T.K.; ALMANDI, M.A.; YOUSIF-ELKADAR, U.; A.G.M.; ARBAB, B.M.O. Assessment of oxidative metabolism in adults with hepatocellular carcinoma in the Sudan.  
Gut .1.986; 27: 382-385.

166a.- HOU, P.C. Malignant of the liver, extrahepatic ducts and gallbladder in raven RW. Cancer, vol. II. London, Butterworth and Company. Ltd., 1.958, p. 168.

167 .- HOYME, R.M.; KERNOHAN, J.W. Primary carcinoma of the liver. A study of thirty one cases.  
Arch. Med., 1.947; 79: 532-553.

168 .- HUGUET, C.; AZZOPARDI, O. Valeur du dosage de la gamma-glutamyl transpeptidase dans le dépistage des métastases hépatiques.  
Rev. Med. Ch. Mal. F., 1.970; 45: 117.

169 .- HULL, E.W.; CARBONE, P.P.; MOERTEL, C.G.; O'CONNOR, G.T. Serum alpha-fetoprotein in the USA.  
Lancet, 1.970; I: 779-780.

170 .- IGNESTI, C.; LENZI, L.; SALVADORI, D.; INNOCENTI, V.; BAROCELLI, C.; CASSADEI, B.M. Il complemento Valutazione de alcune sue frazioni in pazienti affetti de neoplasie sotto trattamento chimioterapico.

Quad. Sclav. Diag., 1.981; 17: 152.

171 .- IHDE, D.C. MATTHEWS, M.J.; MACKUCH, R.W.; McINTRE, K.R.; EDDY, J.L: Prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. Identification of two groups of patients with prospects for prolonged survival. Am. J. Med., 1.985; 78: 199-406.

172 .- IHDE, D.C.; SHERLOCK, P.; WINAWER, S.J.; FORTNER, J.G. Clinical manifestations of hepatoma. Am. J. Med., 1.974; 56: 83-91.

173 .- ILARDI, C.F.; YING, Y.Y.; ACKERMAN, L.V.; ELIAS, J.M. Hepatitis B surface antigen and hepatocellular carcinoma in the people's Republic of China. Cancer, 1.980; 46: 1.612-1.616.

173a.- INAYATULLAH, M.; DE PEYSTER, F.A.; CAPPS, R.D. Metastasis malignancy in cirrhotic liver. Experimental observations and review of literature. Gastroenterology, 1.963; 44: 485.

174 .- IPP, T.; MACNAB, G.M. Serum immunoglobulin levels in primary liver cancer. Br. J. Cancer, 1.975; 32: 509.

175 .- ISHII, M. Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein  
Gann. Mongr. On Cancer Rev., 1.973, 14: 89.

176 .- ITOSHIMA, T., KAWAGUCHI, K.; UKIDA, M.; ITO, T.  
HATTORI, SH.; KITADAI, M.; OGAWA, H.; MIZUTANI,  
SH.; KITA, K.; TANAKA, R.; NAGASHIMA, H. Diagnosis  
of hepatocellular Carcinoma in patients with  
liver cirrhosis resing liver function assays.  
Acta Med. Okayama, 1.984; 38(2): 159-168.

177 .- IWAMURA, A. A contribution to early diagnosis  
of primary hepatic cell carcinoma occurring  
in patient with liver cirrhosis.  
Tokai. J. Exp. Clin. Med., 1.982; 7,3: 397-411.

178 .- JAKOBOVITIS, A.W.; GIBSON, P.R.; DUDLEY, F.J.  
Primary liver cell carcinoma complicating autoin-  
mune chronic active hepatitis.  
Dig. Dis. Sci., 1.981; 26: 694-699.

179 .- JANTSCHEW, W.G.; VINH, V.V. Research on primary  
cancer of liver.  
ZTSCHR. Ges. Inn. Med., 1.962; 17: 102.

180 .- JAWED, M. Sex steroid binding patterns in primary  
biliary cirrhosis complicated by hepatocellular  
carcinoma.  
Brit. Med., 1.984; 3: 459-460.

181 .- JOHN CASTAGNA, M.D.; JOHN, R. The reliability  
of liver scans and function tests in detecting  
metastasis.  
Surg. Gyn. Obst., 1.972; 134: 463-466.

- 182 .- JOHNSON, P.J.; WANSBROUGH-JONES, M.H.; PORTMANN, B. *Familial HBsAg-positive hepatoma. Treatment with octaoptic liver transplantation and specific immunoglobulin.* *Br. J. Med.*, 1.978; 1: 216.
- 183 .- JOHNSON, F.L. *Hepatoma associated with androgenic steroids.* *Lancet*, 1.975; 7: 1.294-1.295.
- 184 .- JOHNSON, P.J.; PORTMANN, B.; WILLIAMS, R. *Alpha-fetoprotein concentration measured by radioimmunoassay in diagnosing and excluding hepatocellular carcinoma.* *Dr. J. Med.*, 1.978; 2: 661-663.
- 185 .- JOHNSON, F.J.; FEAGLER, J.R.; LERNER, K.G.; MAJERUS, P.N.; SIEGEL, M.J.; HANTMANN, J.R.; THOMAS, E.D. *Association of androgenic-anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma.* *Lancet*, 1.972; 2: 1.273-1.276.
- 186 .- JOHNSON, W.M.; MELIA. *Relationship between serum alpha-fetoprotein cirrhosis and survival in hepatocellular carcinoma.* *Br. J. Cancer*, 1.981; 44: 502-505.
- 187 .- JOISKEY, S.K.; BENNETT, J.M.; BALASEGARAM, M.; MCINTIRE, J.M.; FALKSON, G.; MOERTEL, C.; CARBONE, P.P. *Clinical and chemotherapeutic study of hepatocellular carcinoma in Malaysia. A comparison with African and American patients.* *Cancer*, 1.982; 50: 1.065-1.069.

188 .- KAKIZOE, S.; KOJIRO, M.; NAKASHIMA, T. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases.  
*Cancer*, 1.987; 59: 310-316.

189 .- KANDUTSCH, A.A.; HANCOCK, R.L. Regulation of the rate of sterol synthesis and the level of beta-hydroxyreductase activity in mouse liver and hepatoma.  
*Cancer Rev.*, 1.971; 31: 1.396-1.401.

190 .- KANG, K.Y.; HIGASHINO, K.; TAKAHASHI, Y.; HASHINOT-SUME, M.; YAMAMURA, Y. Alpha-fetoprotein in infantile disease.  
*Clin. Chim. Acta*, 1.972; 42: 175.

191 .- KAPLAN, M.M. Alkaline phosphatase.  
*Gastroenterology*, 1.972; 62: 452-468.

192 .- KAPLAN, M.M. Alkaline phosphatase.  
*New England, J. Med.*, 1.972; 286: 200-202.

193 .- KAPLAN, L.; COLE, S.L. Fraternal primary hepatocellular carcinoma in three male adult  
*Am. J. Med.*, 1.965; 39: 305-311.

194 .- KAWADARA, Y.; MIZUMOTO, R. Cholangiocellular carcinoma of the liver.  
*Am. J. Surg.*, 1.984; 147: 354-359.

195 .- KAWAI, Y.; POWELL, A.; ARINZE, I.J. Adrenergic report in human liver plasma membrans: Predominance of beta-2 and alpha-1 receptors.  
*J. Clin. End. Met.*, 1.986; 62,5: 627-632.

- 196 .- KAWATA, H.; SHIMIZU, Y.; KOJIMA, G.; TANIGUCHI, T.; NICHINYAMA, S. Retrospective study on the evaluation of diagnostic procedure for hepatoma in patients with cirrhosis of the liver.  
*Acta, Gastroent.*, 1.974; 21: 106.
- 197 .- KDAMMOND MJGRAVENOR; DPIESAS. Electrophoretic studies of serum gamma-glutamil transferase from patients with hepatoma.  
*Ann. clin. Biochem.*, 1.985; 22: 376-380.
- 198 .- KE-CHENG XU; XIAN-YONG MENE; YI-CAI SHI. The diagnostic value of a hepatoma-specific band of serum GGT.  
*Cancer*, 1.985; 36: 667-669.
- 199 .- KELLY, J.K.; DAVIES, J.S.; JONES, A.W. Alpha-1-antitrypsin deficiency and hepatocellular carcinoma.  
*J. clin. Pathol.*, 1.979; 32: 373-376.
- 200 .- KE-MINE LIN; SI-YUANG YE; QI-FU LIU. New abnormal i-isozyme of 5'-nucleotide phosphodisterase in the serum of human hepatoma.  
*Int. J. Cancer*, 1.986; 37: 849-851.
- 201 .- KEW, M.C.; DOS SANTOS, H.A.; SHERLOCK, S. Diagnosis of primary cancer of the liver.  
*Br. Med. J.*, 1.971; 4: 408-411.
- 202 .- KEW, M.C.; GEDDES, E.W. Hepatocellular carcinoma in Rural Southern Africa blacks.  
*Medicine*, 1.982; 61: 98-108.

- 203 .- KINGSTON, M.; ASHARAF, ALI, M. Hepatic tumor in Saudi Arabia a practical approach to diagnosis. *Cancer*, 1.985; 55: 1.579-1.585.
- 204 .- KISHI, K.; SHIKATA, T.; HIROHASI, S.; HASEGAWA, H. Hepatocellular carcinoma. A clinical and pathologic analysis of 57 hepatoectomy cases. *Cancer*, 1.983; 51: 542-548.
- 205 .- KOBAYASHI, K.; SUGIMOTO, T.; MAKINO, H. Screening methods for early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1.985; 5: 1.100-1.105.
- 206 .- KOJ, A. Comparison of syntesis and secretion of plasma albumin, fibrinogen and alfa-2-macroglobulin by slices of Morris hepatomas and rat liver. *Brit.J. Exp. Path.*, 1.980; 61: 332-338.
- 207 .- KOJ, A. Comparison of syntesis and secretion of plasma albumin, fibrinogen and alpha-2-macroglobulin by slices of Morris hepatomas and rat liver. *Brit.J. Exp. Path.*, 1.980; 61: 332-338.
- 208 .- KOJIMA, J.; KANATANI, M.; NAKAMURA, N.; KASHIWAGI, T.; TOHJOH, F.; AKIYAMA, M. Electrophoretic fractionation of serum gamma-glutamyltranspeptidase in human hepatic cancer. *Clin. Chim. Acta*, 1.980; 106: 165-172.

209 .- KOJIRO, M.; KAWABATA, K.; KAWANO, Y.; SHIRAI, F.; TAKEMOTO, N.; NAKASHIMA, T. Hepatocellular carcinoma presenting as intrabile duct tumor growth. A clinicopathologic study of 24 cases. *Cancer*, 1.982; 49: 2.144-2.147.

210 .- KOLTAREK-HAUS, S.; ZEIN, M.; DISCOMBE, G. Serum gammaglutamil-transpeptidase as a diagnostic aid. *Lancet*, 1.970; 2: 748-750.

211 .- KORDAK, V. Frequency of occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria cutanea tarda in long term follow. *Necplasma*, 1.972; 19: 135.

212 .- KOWLESAR, O.D.; HAEFFNER, L.J.; RIDEY, E.M.; SLEISINGER, M.H. Comparative leucine aminopeptidase, 5-nucleotidase and non-specific alkaline phosphatase in disease affecting the pancreas hepatobiliary. *Amer. J. Med.*, 1.961; 31: 231-237.

213 .- KRASNER, N.; JOHNSON, P.J.; PORTMAN, B.; WATKINSON, G.; MAC SWEEN, R.N.M.; WILLIAMS, R. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis, report of four cases. *Gut*, 1.978; 20: 255-258.

214 .- KROBORG, I.J.; BHATHAL, P.S.; MACKAY, I.R.; STOREY, E.; LONG, T.M. Hepatocellular carcinoma in a patients with sarcoidosis associated chronic active hepatitis and the MZ alpha-1-antitrypsin phenotype.

Liver, 1.983; 3: 92-99.

215 .- KUBO, Y.; OKUDA, K.; HASHIMOTO, M. Antidoty to hepatitis B core antigen in patients with hepatocellular carcinoma.

Gastroenterology, 1.977; 72: 1.217-1.220.

216 .- KUBO, Y.; OKUDA, K.; MUSHA, H.; NAKASHIMA, T. Detection of hepatocellular carcinoma during a clinical follow-up of chronic liver disease. Observations in 31 patients.

Gastroenterology, 1.978; 74: 578-582.

217 .- KUNIO OKUDA, M.D. The liver cancer study group of Japan: Primary liver in Japan. Cancer, 1.980; 45: 2.663-2.669.

218 .- KURIYAMA, H.; SAKAMOTO, S.; FUJIMOTO, T. Alpha-fetoprotein as aid for diagnosis of primary hepatoma.

Med. J. Osaka, Univ., 1.971; 22: 79.

219 .- KVALE, D.; ROGNUM, T.O.; BRANDTZAEG, P. Elevated levels of secretory immunoglobulins A and M in serum of patients with large bowel carcinoma indicate liver metastasis.

Cancer, 1.987; 59: 203-207.

220 .- LAI, C.L.; LAM, K.C.; WONG, K.P.; WU, P.C.; TODD, D.  
Clinical features of hepatocellular carcinoma:  
Review of 211 patients in Hong-Kong.  
*Cancer*, 1.981; 47: 2.746-2.755.

221 .- LAM, K.C.; MIMI, C.Y.; JOSEPH, W.C.; LENNG; HENDER-  
SON, B.E. Hepatitis B virus and cigarette smoking:  
Risk factor for hepatocellular carcinoma in  
Hong-Kong.  
*Cancer Research*, 1.982; 42: 5.246-5.248.

222 .- LANGUAD, E. Lactate dehydrogenase isoenzyme patterns  
in the tumors bearing colon.  
*Int. J. Cancer*, 1.968; 3: 17-19.

223 .- LAROUZE, B.; LONDON, W.T.; SAI-MOT, G.; WERNER,  
B.; LUSTBAADER, E.D.; PAYET, M.; BLUMBERG. Host  
responses to hepatitis B infection in patients  
with primary hepatic carcinoma and their families.  
A case control study in Senegal, West-Africa.  
*Lancet*, 1.976; 534-538.

224 .- LARRAÑAGA, J.R.; CARREIRA, J.; BAQUER, A.; MARDO-  
MINGO, P. Hiperlipemia tipo V asociada a hepatoma  
con valores lipídicos normales tras la extirpa-  
ción del tumor.  
*Lancet*, 1.984; 4: 455.

225 .- LASO, F.J.; MARÍN, C.; MIRALLES, J.M.; PAZ, J.I.;  
DE CASTRO, S. Cirrosis, hepatoma y transformación  
monoclonal (mieloma) de una gammopathia poli-  
clonal.  
*Rev. Clin. Esp.*, 1.984; 172: 349-352.

226 .- LAUFF, J.J.; KASPER, M.E.; AMBROSE, T. Separation of bilirubin species in serum and bile by high-performance reversed phase liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 1.981; 226: 391-402.

227 .- LAWRENCE, B.; STEIN: IRWING, M. ARIAS. *Fisiología del hígado.* Gastroenterol. 1<sup>a</sup> ed., 1.981; III, 94: 44-74.

228 .- LEBLANC, L.; TOYNS, A.J.; MASSEYEFF, R. Screening for primary liver cancer. The relationship between the time of appearance of alpha-fetoprotein in the serum and clinical symptoms in nine cases. *Digestion (Basel)*, 1.973; 8: 8.

229 .- LEE YEU-TSU, MARGARET. *Current hepatology.* Gary Githick, Vol. 7, Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1.987.

230 .- LEE, Y.T. Primary cancer of the liver: prognostic factors and therapeutic options. Gitnick G.(ed): *Current Hepatology.* Chicago, Year Book Medical Publishers Inc., 1.985, vol. 5: 419-437.

231 .- LEE, L.M.Y. Serum phospholipids in neoplasias disorders. *Clin. Chim. Acta*, 1.971; 32: 25-11.

232 .- LEEVY, C.M.; GELLENE, R.; NING, M. Primary liver cancer in cirrhosis of the alcoholic.  
Ann. New York Acad. Sc., 1.964; 114: 10-26.

233 .- LEHMANN, F.G.; LEHMANN, D.; MARTINI, G.A. Alpha-1-fetoprotein in liver disease.  
Digestion (Basel), 1.972; 6: 249.

234 .- LIEBERMAN, J.; SILTON, R.M.; AGLIOZZO, G.M.; MAC MAHON, J.S. Hepatocellular carcinoma and intermediate AI AT deficiency (MZ phenotype).  
Am. J. Clin. Pathol., 1.975; 64: 304-310.

235 .- LIEBMAN HOWARD, A.; FURIE BARBARA, C.; TONG MYRON, J.; BLANCHARD RITA, A.; KWANG-JUEI, L.; LEE SHOU-DONG; COLEMAN MICHAEL, S.; FURIE BRUCE. Des-gamma-carboxyl (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma.  
N. Engl. J. Med., 1.984; 310: 1.427-1.431.

236 .- LIJINSKY, W.; CONRAD, E.; VAN DE BOGART, R. Carcinogenic nitrosamines formed by drug nitrite interactions.  
Nature, 1.972; 239: 165-167.

237 .- LIN DY; LIAW YF; CHU, C.M. Hepatocellular carcinoma noncirrhotic patients: A laparoscopic study of 92 cases in Taiwan.  
Cancer, 1.984; 54: 1.466-1.468.

238 .- LIN, T.Y. Primary cancer of the liver: quadrennial review.  
Scand. J. Gastroent., 1.970; 5, Suppl., 6: 223.

- 239 .- LIN, T.Y.; CHU, S.H., CHEN, M.F.; CHEN, C.H.  
Serum alpha-fetoglobulin and primary cancer  
of the liver in Taiwan.  
*Cancer (Philad.)*, 1.972; 30: 435.
- 240 .- LIN, Y.; YUN-FAN LIAW; CHU, C.M.; CHANG-CHIEN,  
C.S.; WU, C.S.; CHEN, P.C.; SHEEN, I.S. Hepatocellular  
carcinoma in noncirrhotic patients. A laparoscopic  
study of 92 cases in Taiwan.  
*Cancer*, 1.984; 54: 1.466-1.468.
- 241 .- LIN TIEN-YU. Tumores primarios malignos del hígado.  
*Gastroenterol.*, 1.981; III: 560-573.
- 242 .- LIN TY; HSIELI, C.M.; TSAI, T.C. Study on primary  
carcinoma of the liver; clinical of secretions  
on 63 cases with 18 hepatectomies.  
*J. Formosan Med. Assoc.*, 1.962; 61: 323.
- 243 .- LIN, R.C.; BONGARD, F.S. Hepatocellular carcinoma.  
Changing concepts in diagnosis management.  
*Arch. Surg.*, 1.984; 119: 637-642.
- 244 .- LINDERSTROM-LARG, K. Höppe segler's zschor.  
*Phisiol. Chem.*, 1.929; 182: 151-174.
- 245 .- LINGAO, A.L.; DOMINGO, E.O.; NISHIOKA, K. Hepatitis  
B virus profile of hepatocellular carcinoma  
in the Philippines.  
*Cancer*, 1.981; 48: 1.590-1.595.

- 246 .- LÓPEZ CORELLA, E.; RIDAURA SANZ, C.; ALBORES SAAVEDRA, J. Primary carcinoma of the liver in Mexican adults. *Cancer*, 1.968; 22: 678.
- 247 .- LÓPEZ, P. Enzimología. Ed. Científica Médica, Barcelona, 1.969.
- 248 .- LÓPEZ RIVA, M.J.; LA CRUZ PELEA, C. Morfología de los carcinomas hepáticos primitivos. *Rev. Esp. Enferm. Ap. Dig.*, 1.980; 47: 639-652.
- 249 .- LUKASKI, S.; RICHTERICH, R.; COLOMBO, J.P. Der diagnostische wert der alcaisehm phosphatase, der leucimaminopeptidase und gamma-glutamyl transpeptidase bei erkraukungen der gallenwege. *Schiweir, Med. Wschr.*, 1.968; 98: 81.
- 250 .- LUNA, G.; FLORENCE, L.; JOHANSEN, K. Hepatocellular carcinoma. A 5 year intititutional experience. *Am. J. Surg.*, 1.985; 149: 291-294.
- 251 .- LURIE, B.B.; LOWENSTEIN, M.S.; ZACHECK, N. Elevated circulating CEA levels in bening extrahepatic biliar obstruction and inflamation. *JAMA*, 1.975; 233: 326-330.
- 252 .- MAC DONALD, R.A. Primary carcinoma of the liver. A clinicopathologic study of one hundred eight cases. *Arch. Int. Med.*, 1.957; 99: 266-279.

253 .- MAC SWEEN; R.N.M. A clinicopathological review of 100 cases of primary malignant tumours of the liver.

J. Clin. Path., 1974; 27: 669-682.

254 .- MANDERSON, W.G.; PATRICK, R.S.; PETERS, E.E. Primary carcinoma of the liver in the west of scotland between 1.949-1.965. Gut., 1.968; 9: 480-484.

255 .- MANNING, R.T.; DELP, M.H. Serum enzymes in intra-abdominal disorders. Am. J. Med., 1.961; 240: 756-760.

256 .- MARCOS SÁNCHEZ, F.; SMOLLING y GORGOLAS; HERNÁNDEZ-MORA, P.; DURÁN PÉREZ-NAVARRO, A. Hipercolesterolmia y hepatocarcinoma. Rev. Clin. Esp., 1.985; 176: 321-322.

257 .- MARGOLIUS, M.; HOMCY, C. Systemic manifestations of hepatoma. Medicine, 1.972; 51: 381.

258 .- MARKAHAM, N.; RITSON, A.; JAMES, O.; CURTIN, N. Primary hepatocellular carcinoma localized by a radiolabelled monoclonal antibody. J. Hepatol., 1.986, 2: 25-31.

- 259 .- MAROTO, A.; DRU, C.; BUIX, J.; BIANCHI, L.; GILBERT, R.; CARALT, J.M.; RODES. Características ecográficas del carcinoma hepatocelular de pequeño tamaño. Implicaciones clínicas.  
*Gastroenterol. Hepatol.*, 1.977; 10: 169-172.
- 260 .- MAROTO, A.; BRU, C.; BRUIX, J.; BIANCHI, L.; GILABERT, R.; CARALT, J.M.; RODIS, J. Características ecográficas del carcinoma hepatocelular de pequeño tamaño. Implicaciones clínicas.  
*Gastroenterol. y Hepatol.*, 1.987; 10: 169-172.
- 261 .- MARSHALL, A.J.; MC GRAW, M.E.; BARRITT, D.W. Primary liver cell cancer in Britain. A viral etiology.  
*Br. Med. J.*, 1.979; 166.
- 262 .- MARTÍ, J.; AYERDI, M.C.; ANTÓN, E.; TIBERIO, G. Neoplasias hepáticas primitivas: características clínicas, metodología diagnóstica y evolución.  
*Oncología*, 1.980; VI: 42-50.
- 263 .- MASSEYEFF, R. SANKALE, M.; ONDE, M.; MENYE, A.; CAMAIN, R.; QUENUM, C.; MAYDAT, L.; MATTERN, P.; ANCELLE, P. LEBLANC, L. Valeur de la recherche de l'alpha-1-fetoprotéine sérique pour le diagnostic du cancer du foie.  
*Bull. Soc. Méd. Afr. noire langue franc*, 1.968; 13:537.

- 264 .- MASSEYEFF, R.; BASTERIS, B.; LEBLANC, L. Use of the alpha-fetoprotein test for the diagnosis of primary liver cancer.  
*Prot. Biol. Fluids*, 1.971; 18: 217.

- 265 .- MATSUMOTO, Y.; SUZUKI, T.; ASADA, I. Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels.  
*Cancer*, 1.982; 49: 354-360.

- 266 .- MATTHEWS, W.F.; ABELL, M.R. Primary carcinoma of liver.  
*Univ. Michigan M. Bull*, 1.959; 25: 313-332.

- 267 .- MAUPAS, P.; WERNER, B.; LAROUZE, B.; MILLMAN, I.; LONDON, W.T.; O'CONNELL, A. Antibody to hepatitis B core antigen in patients with primary hepatic carcinoma.  
*Lancet*, 1.975; 9-10.

- 268 .- MAUPAS, PH.; COURSAGET, P.; GONDEAN, A.; DRUCKER, J.; PERRIN, J.; RAYNAND, B.; DIOP-MAR, P.; DENIS, F.; CHIRON, J.P. Virus de l'hépatite B et cancer primitive du foie.  
*Cah. Med.*, 1.979; 5: 555-577.

- 269 .- MAWAS, C.; BUFFE, D.; BURTIN, P. Influence of age on alpha-fetoprotein incidence.  
*Lancet*, 1.970; 1: 1.292.

270 .- MAWAS, C.; BUFFE, D.; SCHWEISGUTH, O.; BURTIN, P. *Alpha-1-fetoprotein and children's cancer.* Rev. Europ. Clin. Biol., 1.971; 16: 430.

271 .- MAWAS, C.; BUFFE, D.; LEMERLE, J.; SCHWEISGUTH, O.; BURTIN, P. *Recherche immunologique de l'alpha-1-fetoprotein ou fétuine dans les tumeurs primitives du foie et les teratomes malins de l'enfant. A propos de 18 cas positifs.* Arch. Franc. Pediat., 1.969; 26: 779.

272 .- MC CRACKEN, A.A.; EMMETT, M.; CRWLE, A.J.; BROWN, J.L. *Studies on the secretion of serum proteins from rat hepatoma.* Cells. Am. As. S. Liver Dis., 1.984; 4: 715-721.

273 .- MC DOUGAL, R.A.; GATZIMOS, C.D. *Primary carcinoma of the liver in infants and children.* Cancer, 1.957; 10: 678.

274 .- MC INTIRE, K.R.; VOGEL, C.L.; PRINCER, G.L.; PATEL, I.R. *Serum alpha-fetoprotein as a biochemical marker for hepatocellular carcinoma.* Cancer Res., 1.972; 32: 1.941.

275 .- MELIA, W.M.; JOHNSON, P.J.; CARTER, S.; MUNRO-NEVILLE, A.; WILLIAMS, R. *Plasma carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of patients with hepatocellular carcinoma.* Cancer, 1.981; 48: 1.004-1.008.

276 .- MENA SOLERA, H. Frecuencia del cáncer en Costa Rica.

Acta Med. Cost., 1.964; 99: 19-26.

277 .- MERICAS, G.; ANAGNASTON, E.; HADZIYANNIS, ST.; KAKARI, S. The diagnostic value of serum leucine aminopeptidase.

J. Clin. Path., 1.964; 17: 52-55.

278 .- MEYER, F.; TREPO, C.; SEPETJAN, M. Responsabilité respective de la consommation d'alcool et du virus de l'hépatite B dans le cancer primitif du foie.

Lyon, Med., 1.979; 242: 193-197.

279 .- MIGUEL, F.; ZMAZ, M.; CARRASCO, J.; BUSTAMENTE, V. Fracciones de complemento e inmunoglobulinas en carcinomas diseminados de origen broncopulmonar y gastrointestinal.

Rev. Clin. Esp., 1.984; 175, 5-6: 205-207.

280 .- MILFORD, M.B.; GRAHAM ELLIS, B.S.; DAVID, M. GOLDBERG. Serum immunoglobulin concentrations and autoantibody titers in diseases of the liver and biliary tree.

A.J.C.P., 1.978; 70, 3: 352-358.

281 .- MILLÁN NÚÑEZ- CORTÉS, E.; CALVO, M. Implicaciones clínicas y analíticas en los hepatomas.

Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig., 1.980; LVII: 153.

- 282 .- MINICHAM, D.P.; KEELEY, R.L.A.; TROUT, H.H. Primary carcinoma of the liver case report an review of literature.  
Arch. Surg., 1.959; 79: 114.
- 283 .- MIÑO FUGAROLAS. Marcadores tumorales del tubo digestivo.  
Gastroenterol. y Hepatol., 1.983; 6: 4-9.
- 284 .- MIYAJI, T.; IMAI, S. pathological studies on 639 cases of hepatoma autopsied in Japan during the 10 years from 1.946 to 1.955 inclusive.  
Acta Hepatol Jap., 1.960; I: 56.
- 285 .- MIYAKE, M. Primary hepatic cancer and liver cirrhosis in Japan.  
Acta Clin. Int. Cancer, 1.961; 17: 892.
- 286 .- MOGENA. Cáncer primitivo hepático (Estadísticas de necropsia). Aspectos clínico-terapéuticos y epidemiológicos del cáncer de hígado en España.  
Editorial Laboratorio Delagrange. Madrid, 1.978; 142.
- 287 .- MOLINA PORTO, R., BALLESTA, A.M. Enzimas y cáncer.  
Laboratorio, 1.984; 78,468: 597-620.
- 288 .- MONTES, J.; CUERVAS MOUS, V.; ZÁRRAGA, M.; CAUTÓN, T.; ALBILLOS, A.; MEDRANO, M.; BARBADILLO, R. Síndromes paraneoplásicos del hepatoma; análisis de once casos.  
Gastroenterol. y Hepatol., 1.984; 7: 475-485.

- 289 .- MOREAUX, J.; VEYRIERES, M.; HEPP, J. *Le cancer prima-*  
*tif du foie chez l'adulte.*  
*Nouv. Press. Med., 1.972; 1: 1.139-1.142.*
- 290 .- MOREIRA, V.F.; RODRÍGUEZ DOMÍNGUEZ, A.; ÁVILA,  
C.; SUÁREZ, E.; RUIZ DEL ÁRBOL, L.; MILICUA, J.M.;  
GARCÍA PLAZA, A.; MARTÍN SCAPA, N.A. *Determinación*  
*de la alfafetoproteína en ascitis para el diagnós-*  
*tico diferencial entre cirrosis y hepatocarcinoma.*  
*Gastroenterol. y Hepatol., 1.983; 6: 67-70.*
- 291 .- MOREIRA, V.F.; GARCÍA HOZ, F.; NADAL ORTEGA,  
M.L.; DOMÍNGEZ RODRÍGUEZ, A.; MORENO CAPARRÓS,  
A. *Ictericia obstructiva como primera manifestación*  
*del hepatocarcinoma. Presentación de dos casos.*  
*Gastroenterol. y Hepatol., 1.981; 4: 18-22.*
- 292 .- MORI, W. *Cirrhosis and primary cancer of the*  
*liver. Comparative study in Tokio and Cincinnati.*  
*Cancer, 1.967; 20: 627-631.*
- 292a.- MOSELEY, R.V. *Primary malignant tumors of the*  
*liver; a review of the clinical and pathological*  
*characteristics of 47 cases and a discussion*  
*of current diagnostic techniques and surgical*  
*management.*  
*Surgery, 1.967; 61: 674-686.*
- 293 .- MCSHEP, L. *Carcinoma of liver and postnecrotic*  
*cirrhosis; report of case and review of carcinomas*  
*of liver seen at Stanford from 1.919 to 1.959.*  
*Stanford M. Bull, 1.960; 18: 59-65.*

294 .- MULLER EBFRHARD, H.J. Complement.

Ann. Rev. Biochem., 1.975; 44: 697-701.

295 .- MUNJAL, D.; CHAWAL, P.; LOCKICH, J.J.; ZAMCHECK, N.

Carcinoembryonic antigen and phosphatase isoenzyme, gammaglutamyl trasnpeptidase and lactate dihydrogenase levels in patients with and without liver metastases.

Cancer, 1.976; 37: 1.809-1.807.

296 .- MUÑOZ, M.; AMIGUET, J.A.; CONCHILLO, F.; PRIETO,

J.; LISÓ, P. Biological diagnosis of the hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis. Clinical and experimental study.

Gut., 1.981; 122: 443.

297 .- MUÑOS FERNÁNDEZ, F.R. Diagnóstico biológico del hepatoma: alfa-1-fetoproteína. Aspectos clínicos-terapéuticos y epidemiológicos del cáncer de hígado en España.

Editorial Laboratorios Delagrange. Madrid, 1.978; 39-47.

298 .- MUÑOZ, J.I.; GUILLÉN, G.; TORIBIO, F.P. Alpha-fetoprotein in hepatomas, neoplasms and other illnesses.

Lancet, 1.972; I: 850-851.

299 .- MUÑOZ, B.; SERES, P.; VILARDELL, V. Consideración clínica de los hepatomas.

Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig., 1.973; 950.

300 .- MUÑOZ, N.; LINSELL, A. Epidemiology of primary liver cancer.

In. Correa P., Hanszel W (ed.). Epidemiology of cancer of the digestive tract. Nijhoff. The Hague, 1.982; 161-195.

301 .- MURAJI, T.; WOOLLEY, M.M.; SINATRA, F.; SIEGEL, S.M.; ISAACS, H. The prognostic implication of hypercholesterolemia in infants and children with hepatoblastoma.  
*J. Pediatr. Surg.*, 1.985; 20: 228-230.

302 .- NAGASUE, N.; YUKAYA, H.; HAMADA, T.; HIROSE, S.; KANASHIMA, R.; INOKUCHI, K. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases.  
*Cancer*, 1.984; 54: 1.461-1.465.

303 .- NAGASUE, N.; YUKAYA, H.; CHANG, Y-CH.; OGAWA, Y. Serum ferritin level after resection of hepatocellular carcinoma. Correlation with alpha-fetoprotein levels.  
*Cancer*, 1.986; 57: 1.820-1.823.

304 .- NAGASUE, N.; INOKUCHI, K.; KANASHIMA, R. Serum activities of lysosomal enzymes in patients with liver cell carcinoma.  
*Dig. Dis. Sci.*, 1.982; 27: 454-458.

305 .- NAGASUE, N.; ITO, A.; YUKAYA, H.; OGAWA, O. *Androgen receptors in hepatocellular carcinoma and surrounding parenchyma.*

*Gastroenterology*, 1.985; 89: 643-647.

306 .- NAGORNEY, D.M.; ADSON, M.A.; WEILAND, L.H.; KNIGHT, C.H.D.; SMALLEY, S.R.; ZINSMEISTER, A.R. *Fibrolamellar hepatoma.*

*Am. J. Surg.*, 1.985; 149: 113-118.

307 .- NAKAMURA, Y.; OHTA, G. *Morphology of cirrhosis and occurrence of hepatocellular carcinoma in alcoholics, with and without HBsAg and in non-alcoholic HBsAg positive patients. A comparative autopsy study.*

*Liver*, 1.983; 3: 231-237.

308 .- NAKAVO, S.; KUMADA, T.; SUGIYAMA, K.; WATAKIHI, H.; TAKEDA, I. *Clinical significance of serum ferritin determination for hepatocellular carcinoma.*

*Am. J. Gastroenterol.*, 1.984; 74: 623-627.

309 .- NAKANUMA, Y.; OHTA, G. *Is mallory body formation a preneoplastic change. A study of 181 cases of liver benign hepatocellular carcinoma and 82 cases of cirrhosis.*

*Cancer*, 1.985; 55: 2.400-2.404.

310 .- NAKASHIMA, T.; OKUDA, K.; KOJIRO, M.; JIMI, A.; YAMAGUCHI, R.; SAKAMOTO, K.; IKARIO, T. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 consecutive cases autopsied in ten years.  
*Cancer*, 1.983; 51: 863-877.

311 .- NAHJI, A.A.; FRENCH, S.W. Hepatocellular carcinoma relationship to wine and pork consumption.  
*Cancer*, 1.985; 56: 2.711-2.712.

312 .- NECHAUD, B.; ECONOMOPOULOS, P.; URIEL, J. Fréquence d'apparition des fetoprotéines dans le sérum de malades atteints d'hépatopathies diverses.  
press Med., 1.989; 77: 1.945.

313 .- NISHI, S.; HIRAI, H. Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein in hepatoma, other liver disease, and pregnancy.  
*Gann. Monogr. on Cancer Res.*, 1.973; 14: 79.

314 .- NISHIOKA, M.; OKAMOTO, Y.; SHIGETA, K.; HIRONAGA, K.; FUJITA, T. Further observations on alpha-fetoprotein in the diagnosis of disease of the digestive tract.  
*Digestion (Basel)*, 1973; 8: 396.

315 .- NISHIOKA, M.; IBATA, T.; MIYAZATO, K.; OKITA, K.; HIRONAGA, K.; FUJITA, T. Immunofluorescence studies on alpha-fetoprotein in hepatoma tissue.  
*Gann. Monogr. on Cancer Res.*, 1.973; 14: 205.

316 .- NISHIOKA, M.; IBATA, T.; MIYAZATO, K.; OKITA, K.; FUJITA, T. Utilization of solubility of alpha-fetoprotein in 34% ammonium sulfate in the preparation of antiserum and its test. *Digestion (Basel)*, 1.971; 4: 65.

317 .- NORREDAM, K.; CHAINUVATI, T.; ALDERSHVILLE, J.; NIELSEN, J.C. Hepatitis B antigens and antibodies in serum from 41 cases of the liver. A study from Thailand. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1.985; 21: 428-432.

318 .- O'CONNOR, G.T.; TATARINOV, Y.S.; SBELEN, G.I. A collaborative study for the evaluation of serological test for primary liver cancer. *Cancer*, 1.970; 25: 1.091-1.093.

319 .- OHLSSON, E.G.H.; NORDEN, J.G. Primary carcinoma of the liver. A study of 121 cases. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1.965; 64: 430-440.

320 .- OKADA, Y.; ARIMA, T.; NAGASHIMA, H. Human hepatocellular carcinoma Associated changes of glycosphingolipides detected by two monoclonal antibodies FH2 and IBq. *J. Hepatol.*, 1.986; 2: 430-440.

321 .- OKAMOTO, E.; TANAKA, N.; YAMANAKA, N.; TOYOSAKA, A. Results of surgical treatments of primary hepatocellular carcinoma; some aspects to improve Long-Term survival. *World J. Surg.*, 1.984; 8: 360-366.

322 .- OKAZAKI, N.; YOSHIN, M.; YOSHIDA, T.; HIROHASHI, S.; KISHI, K.; SHIMOSATO, Y. Bone metastasis in hepatocellular carcinoma.  
*Cancer*, 1.985; 55: 1.991-1.994.

323 .- OKAZAKI, N.; ARAKI, E. Eicosatrienoic acid in serum lipids of patients with hepatocellular carcinoma.  
*Clin. Chim. Acta*, 1.974; 53: 11-21.

324 .- OKUDA, K.; MACKAY, I. (eds.). *Hepatocellular carcinoma*.  
UICC technical report series, 1.982; vol. 74, n° 17, UICC Geneva.

325 .- OKUDA, K.; MUSH, H.; NAKAJIMA, Y.; KUBO, Y. SHIMOKAWA, Y.; NAGASAKI, Y.; SAWA, Y.; JINNOUCHI, S.; KANEKO, T.; OBATA, H.; HISAMITSU, T.; MOTOIKE, Y.; OKAZAKI, N.; KOJIRO, M.; SAKAMOTO, K.; NAKASHIMA, T. Clinicopathologic features of encapsulated hepatocellular carcinoma.  
*Cancer*, 1.977; 40: 1.240-1.245.

326 .- OKUDA, K.; NAKASHIMA, T.; SAKAMOTO, K.; IKARI, T.; HIDAKA, H.; KUB, J.; SAKUMA, K.; MOTOIKE, Y.; OKUDA, H.; OBATA, H. Hepatocellular carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic livers: A comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B markers.  
*Cancer*, 1.982; 49: 450-455.

327 .- OLIVA ALDANIZ. Diagnóstico anatomo-patológico del cáncer de hígado. Aspectos clínico-terapéuticos y epidemiológicos del cáncer de hígado en España. Editorial Laboratorios Delagrange. Madrid, 1.978; 99-104.

328 .- OLSSON, R. WALDNSTRÖM, J. Gamma-glutamyl transferase activity in ascitic fluid in diagnosis of hepatocellular carcinoma.  
Brit. J. Med., 1.979; 3: 830-831.

329 .- OLWENY, C.L.M.; KATONGOLEMBIDDE, E.; PAHENDEKA, S.; OTIM, D.; MUGERWA, J.; KYLWAZY, S.K. Further experience in treating patients with hepatocellular carcinoma in Uganda.  
Cancer, 1.980; 46: 2.717-2.722.

330 .- OMATA, M.; ASHCAVAL, M.; PETERS, R.L. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus marker in Europe and U.S.A.  
Lancet, 1.979; 24: 433-434.

331 .- OMATA, M.; MORI, J.; YOKOSUKA, O.; IWAM, S.; ITO, Y.; OKUDA, K. Hepatitis B virus antigens in liver tissue in hepatocellular carcinoma and advanced chronic liver disease. Relationship to liver cell dysplasia.  
Liver, 1.982; 2: 125-132.

332 .- ORDI MAJÁ, J.; SARASA CORRAL, J.L.; CORTÉS, J.M.; OLIVA, H. Hepatocarcinoma fibrolamellar con larga evolución clínica y posible producción de fibrinógeno.

Rev. Clin. Esp., 1.986; 179: 252-255.

333 .- ORDOÑEZ, N.G.; MANNING, J.T. Comparison of alpha-1-antitrypsin and alpha-1-antichymotrypsin in hepatocellular carcinoma: A immunoperoxidase study.

Am. J. Gastroenterol., 1.984; 79: 959-963.

334 .- OSANAGA, E.; LARRE, A.; SAMGUINETTI, J.; MANCUSO, G.; LÓPEZ, A.; LARREBORGES, U. Étude comparative entre la phosphatase alcaline et la gamma-glutamyl transpeptidase hépatiques.

J. Clin., Paris, 1.985; 122: 17-20.

335 .- OSSERMAN, E.F.; TAKATUSKI, K. The plasma proteins in liver disease.

Med. Clin. North Am., 1.963; 27: 676.

336 .- OVE, P.; COETZEE, M.L.; OBEHRADER, M.; SHORT, J. Loss of a serum protein from hepatoma-bearing animals.

Oncology, 1.974; 29: 13-21.

337 .- PALACIO, J.; SÁNCHEZ, B.; GONZÁLEZ BORREGA, M.L.; HOJAM, D. Carcinoma primitivo de hígado.

Pren. Med. Argent., 1.962; 49: 1.095-1.100.

- 338 .- PAPPO, E.; CHRISTOFFOV, B.; PETITE, J.P.; BOMBU, R.; ETIENNE, J.P. *Intérêt clinique du dosage de la 5'-Nucleotidase sérique.*  
*Path. Biol.*, 1.969; 17: 479-486.
- 339 .- PAMER BEASLEY, R.; LU-YU HWANG; CHIA-CHIN LIN; CHIA-SIANG CHIEN. *Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. a prospection study of men in Taiwan.*  
*Lancet*, 1.981; 21: 1.129-1132.
- 340 .- PATTON, R.B.; HORN, R.C. *Primary liver carcinoma.*  
*Cancer*, 1.964; 17: 757.
- 341 .- PELÁEZ REDONDO, J. RODRÍGUEZ CUARTERO, A. *Manual de patología médica (J. PELÁEZ y A. PEÑA).*  
Hematología e infecciones.  
Ed. Paz Montalvo. Madrid, 4<sup>a</sup> edición, 1.984; p.318.
- 342 .- PELÁEZ REDONDO, J.; PEÑA YÁÑEZ, A. *Metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas plasmáticas.*  
Manual de patología médica.  
Ed. Paz Montalvo, 4<sup>a</sup> edición, 1.984; 8: 158-185.
- 343 .- PEQUINOT, H.; ETIENNE, J.P.; DELAVIERRE, PH.; PETITE, J.P. *Cancer primitif du foie sur cirrhose. Augmentation de fréquence et observation chez des cirrhotiques connus et suivis.*  
Pres. Med., 1.967; 75: 2.595.

- 344 .- PER-EBBE JÖNSSON; GÖRAN BENGTSSON. Value of serum 5-Nucleotidase alkaline phosphatase and gamma-glutamil transferase for prediction of liver metastasis preoperatively in colorectal cancer. *Acta Clin. Scand.*, 1.984; 150: 419-423.
- 345 .- PÉREZ-BARRIOS, A.: COLINA-RUIZ DELGADO, F.; GALLEGOS, I.; MARTÍNEZ TELLO, F.J. Hepatocellular carcinoma. A study of 50 autopsy cases with detection of hepatitis B surface antigen in fixed tissues. *Path. Pract.*, 1.983; 176: 131-144.
- 346 .- PÉREZ BLANCO, F.; URBANO JIMÉNEZ, F.; CABALLERO MORALES, T.; ARCELUS IMAZ, I.M.; PELÁEZ REDONDO, J.; GÓMEZ POZO, B. Un nuevo caso de hepatocarcinoma fibrolamellar. *Rev. Esp. Enfer. Ap. Dig.*, 1.985; 67. 551-555.
- 347 .- PÉREZ-JIMÉNEZ, F.; CANO, J.M.; SEGURA, J.M.; HITA, J.; MURO, J.; ORTIZ VÁZQUEZ, J. Valor comparativo de la tomoecografía, gammagrafía, laparoscopia, biopsia hepática dirigida, arteriografía selectiva y determinación de alfa-fetoproteína en el diagnóstico del hepatocarcinoma. *Rev. Clin. ESP.*, 1.975; 138: 113-124.
- 348 .- PETERS, R.L. *Hepatocellular carcinoma.* New York: John Wiley and Sons, 1.976; 107-168.
- 349 .- PINA, R.; HINOJOSA, J. Patología del Aparato Digestivo. *Gastrum 1<sup>a</sup> quincena Abril 1.980*; 33-34.

- 350 .- PINEDA, E.P.; GOLDRBERG, J.A.; BANKS, B.M.; RUTENBURG, M. Serum leucine aminopeptidase in pancreatic and hepatobiliary disease.  
*Gastroenterology*, 1.960; 38: 698-712.
- 351 .- PIROVINO, H.N.; JOLIER-JEMELKA, H.P.; ALTORFER, J.; AKOVIAINTZ, A.; SCHMID, M. hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection. Analysis of 75 cases from Switzerland.  
*Liver*, 1.983; 3: 398-402.
- 352 .- PIROVINO, M.; HEER, M.; ALTORFER, J.; ALOVIANTZ, A.; GROB, P.; SCHID, M. Hepatitis-B-virusinfektion und hepatzellulares Karzinom: Hinweise auf einen möglichen kausazusammenhang auch im Nichtendemiegebiet Schwyz.  
*Schweiz Med. Wschr.*, 1.983; 113: 824-826.
- 353 .- PITOT, H.C.; SIRICA, A.E. The stages of initiation and promotion in hepatocarcinogenesis.  
*Biochem. Biophys. Acta*, 1.980; 605: 191-215.
- 354 .- PONS ROMERO, F.; SAN MIGUEL JOGLAR, G.; RODRÍGUEZ DE LOPE, C.; DE LAS HERAS, G.; CORTINES, O.G. Marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) en el hepatocarcinoma primario.  
*Gastroenterol. Hepatol.*, 1.981; 4: 391-395.

355 .- PORTUGAL, M.L.; AZEVEDO, M.S.; MANSO, C. Serum alpha-fetoprotein and variant alkaline phosphatase in human hepatocellular carcinoma.

*Int. J. Cancer*, 1.970; 6: 383.

356 .- POSEN, S. Alkaline phosphatase.

*Ann. Int. Med.*, 1.967; 67: 183-203.

357 .- POVES, E.; BARAJAS, J.M. Características de la ascitis en el hepatocarcinoma implantado sobre cirrosis hepática.

*Ann. Med. Int.*, 1.986; 4: 156-158.

358 .- POVES MARTÍNEZ, E.; BARAJAS MARTÍNEZ, J.M.; CLEMENTE RICOTE, G.; RÁBAGO TORRE, L.R.; ROBLES FORNIELLES, J.; VELLO BELLER, J.L. Ferritina, alfa-1-fetoproteína y CEA como marcadores tumorales en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular.

*Ann. Int. Med.*, 1.987; 4: 333-336.

359 .- POVES MARTÍNEZ, E.; BARAJAS MARTÍNEZ, J.M.; AGUIRRE LOSADAS, A. Aspectos diagnósticos del hepatocarcinoma en nuestro medio.

*Rev. Esp. Enfer. Apar. Dig.*, 1.984; LXV, Supl. II: 91.

360 .- PRICE, C.P.; SAMMONS, H.G. The nature of the serum alkaline phosphatase in liver disease.

*J. Clin. Path.*, 1.974; 27: 392-398.

361 .- PRIMACK, A.; VOGEL, C.L.; BARKER, L.F. Immunological studies in Uganda patients with hepatocellular carcinoma.

*Br. J. Med.*, 1.973; 6: 16-19.

362 .- PRINCE, A.M.; LEBLANC, I.; KROLIN, K.; MASSEYEFF, R.; ELLIOT ALPERT, M. SH antigen and chronic liver disease.

*Lancet*, 1.970; 2: 717.

363 .- PULAY, A.T.; FUST, G.; OSOMOR, A. Serum complement levels in patients with cancer of the uterine cervix before and after radiation therapy.

*Neoplasma*, 1.986; 27: 211.

364 .- PURVES, L.R.; MACNAD, M.; GEDDES, F.W.; BERSOHN, J. Serum alpha-fetoprotein and primary hepatic cancer. *Lancet*, 1.968; 921-922.

365 .- PURVES, L.R.; BERSOHN, J.; GEDDES, E.W. Serum alpha-fetoprotein and primary cancer of the liver in man.

*Cancer (Philad.)*, 1.970; 25: 1.261.

366 .- RAIMONDO, G.; CRAX, A. Delta infection in hepatocellular carcinoma positive for hepatitis B surface antigen.

*Ann. Int. Med.*, 1.984; 101: 343-344.

367 .- RAWLINGS, W.J.R.; MOSS, J.; COOPER, S.; HAMILTON, S.R. Hepatocellular carcinoma and partial deficiency of Al AT.

*Ann. Int. Med.*, 1.974; 81: 771-773.

368 .- REED, W.D.; EDDLESTON, A.L.W.F.; STERN, R.D.; WILLIAMS, R. Detection of hepatitis B antigen by radioimmunoassay in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Great Britain. *Lancet*, 1.973; 690-693.

369 .- REIS, J.L. The specificity of phosphomonoesterase. *Biochem. J.*, 1.951; 48: 548-551.

370 .- REVESTIDO, R.; LURRANZI, J. Hepatocarcinoma: Revisión del material de autopsia. *Gastroenterol. Hepatol.*, 1.984; 7: 486-492.

371 .- RICO IRLÉS, J. Valor diagnóstico del fermento leucino aminopeptidasa. Estudio en afecciones tumorales y otros procesos no gastroenteríticos. Origen de la actividad LAP del suero, consideraciones finales. *Rev. Clin. Esp.*, 1.964; 94: 452-460.

372 .- RICO IRLÉS, J. Valor diagnóstico del fermento leucino aminopeptidasa. Investigación en afecciones colostáticas y hepatobiliares y otros procesos del tracto digestivo. *Rev. Clin. Esp.*, 1.964; 94: 365-372.

373 .- RICO IRLÉS, J. Valor diagnóstico del fermento leucino aminopeptidasa I. Investigación en afecciones del parenquima hepático.

Rev. Clin. Esp., 1.964; 94: 215-223.

374 .- RIMBAUD, P.; MENADIER, J.; GUIBHON, J.J. La porphirriè cutanée tardive. A propos de deux observations associées à un cancer hépatique.

Sem. Hop, Paris, 1.973; 10: 719.

375 .- RODRIGO, J.; ÁVILA, C.G.; GONZÁLEZ, M.; RIERA, J.R.; DÍAZ, G. Hepatocarcinoma en una serie de 125 casos de autopsia de cirrosis.

Gastroenterol. Hepatol., 1.987; 295.

376 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A.; NÚÑEZ CARRIL, J.; URBANO JIMÉNEZ, F. Carcinoma primario de hígado, hipergammaglobulinemia, alfa-1-fetoproteína y antígeno Australia positivos.

Rev. Esp. Enfer. Ap.Digst., 1.974; 509-520.

377 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A.; LUCENA VILLEGRAS, A.; MORA LARA, R.J.; PELÁEZ REDONDO, J. Exploraciones bioquímicas y enzimáticas en el diagnóstico de las metástasis hepáticas. Estudio especial de los enzimas del ciclo de la urea (III).

Med. Clin., 1.972; 59: 546-550.

- 378 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A.; NÚÑEZ CARRIL, J. Glutamato deshidrogenasa y gammaglutamil-transpeptidasa en neoplasias primarias y metastásicas de hígado. *Med. Clin.*, 1.974; 63: 5.
- 379 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A. Las enzimas del ciclo de la urea en las cirrosis y hepatopatías asictóticas. *Med. Clin.*, 1.972; 59: 303.
- 380 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A.; NÚÑEZ CARRIL, J.; PELÁEZ REDONDO, J. Actividad arginásica y enfermedades cardiopulmonares. Interés de sus estudios en las hepatopatías de estasis. *Rev. Clin. Esp.*, 1.973; 124: 263.
- 381 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A.; MORA LARA, R.J.; NÚÑEZ CARRIL, J.; PELÁEZ REDONDO, J. Un nuevo test de despistaje en oncología. Gammaglutamil transpeptidasa en el diagnóstico de las metástasis hepáticas. *Rev. Clin. Esp.*, 1.973; 123: 475-480.
- 382 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A.; PELÁEZ REDONDO, J. Gammaglutamil transpeptidasa: conceptos generales, citopatía, métodos, importancia diagnóstica. *Rev. Clin. Esp.*, 1.973; 130: 1-6.

- 383 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A. Comportamiento de la gamma-glutamil-transpeptidasa en el infarto de miocardio. *Med. Clin.* (en prensa).
- 384 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A. Proteínas con significación especial. *Manual de Patología Médica PELÁEZ-PEÑA; Ed. Paz Montalvo, Madrid, 4<sup>a</sup> Edi., 1.984; 8: 258-298.*
- 385 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A. Proteínas plasmáticas. Semilogía de la alfa-1-fetoproteína. *Manual de Patología Médica (Nutrición y metabolismo) PELÁEZ REDONDO-PEÑA YÁÑEZ. Ed. Paz Montalvo, 1.984.*
- 386 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A. Metabolismo del hierro, cobre y elementos "Traza". *Manual de Patología Médica, PELÁEZ-PEÑA, Vol. 8, 1.984; 414-443.*
- 387 .- RODRÍGUEZ CUARTERO, A.; CASTILLO HIGUERAS, P.L.; RODRÍGUEZ CUARTERO, F. Anemias aplásicas. Tratamiento androgénico. *Rev. Clin. Esp., 1.977; 144: 177-184.*
- 387a.- RODRÍGUEZ CUARTERO, A. Alfa-1-fetoproteína. *Med. Clin., 1.974; 63: 565-571.*
- 388 .- ROGER WILLIAMS; MELIA, W.M.; JOHNSON, P.J. Serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Value in diagnosis. Assessment and prognosis. *Ann. Academy of Medicine Singapore, 1.980; 9: 245-250.*

- 389 .- ROLDÁN, R.; MARTÍN, L.; BELTRÁN, M.; PARRA, J.L.; FREIRE, J.; CABELLO, P. *hepatocarcinoma: Experiencia en la población de la Bahía de Cádiz.* *Patología*, 1.985; *supl. 408*.
- 390 .- ROMICS, I.; FEHER, H.; HORVATHÓ; KESBENEDER, L.; BALOGH, F. *Klinische und immunologische untersuchungen bei patienten mit prostatatumoren.* *Z.Urol. Nephrol.*, 1.981; *74: 567*.
- 391 .- ROSEN, S. *Alkaline phosphatase.* *Ann. Int. Med.*, 1.967; *67: 183-203*.
- 392 .- RUBIES-PRAT, J.; MASANA, L.; MASDEU, S.; NUBIOLA, A.R.; CHACÓN, P. *Hipercolesterolemia asociada a hepatocarcinoma.* *Med. Clin.*, 1.983; *80: 175-176*.
- 393 .- RUIBAL MORELL, A. *Otros marcadores tumorales de interés.* *Laboratorio*, 1.984; *78,468: 621-627*.
- 394 .- RUIBAL MORELL, A. *Marcadores tumorales, historia, definición y clasificación.* *Laboratorio*, 1.984; *467: 373-386*.
- 395 .- RUOSLAHTI, E., SEPPÄLÄ, M. *Normal and increased alpha-fetoprotein in neoplastic and non-neoplastic liver disease.* *Lancet*, 1.972; *II: 278*.

- 396 .- RUTENBERG, A.; GOLDBERG, J.; PINEDA, E. Serum gamma-glutamyl-transpeptidase activity in hepatocellular pancreatic disease.  
*Gastroenterol.*, 1.963; 45: 43-50.
- 397 .- SABINE, J.R.; HORTON, D.J.; HICKMAN, P.E. Control of cholesterol synthesis in hepatoma: Absence of diurnal rhythm in hepatomas 779 and 9618 A.  
*Eur. J. Cancer*, 1.972; 8: 29-32.
- 398 .- SABONGE, A.R. Carcinoma primario del hígado. Revisión clínica de 26 casos.  
*Arch. Med. Panameñ.*, 1.964; 13: 31-39.
- 399 .- SAGEBIEL, R.W.; MAC FARLAND, R.B.; TAFF, E.B. Primary carcinoma of the liver in relation to cirrhosis.  
*Ann. J. Clin. Path.*, 1.963; 40: 516-520.
- 400 .- SAKURAI, M.; MIYAJI, J. Alpha-fetoprotein and the morphology of hepatoma in man.  
*Gann. Mongr. on Cancer Res.*, 1.973; 14: 185.
- 401 .- SALA, T.; OLASO, V. Tumores de hígado.  
*Gastrum.*, 1.980; Abril 1<sup>a</sup> quincena. 58.
- 402 .- SALA, T.; GARRIDO; BERENGUER, J. Valor comparativo de la laparoscopia, arteriografía selectiva, doble escintigrafía con Au-198 y Se-75 y test de la alfa-fetoproteína en el diagnóstico del cáncer de hígado.  
*Rev. Esp. Enfer. Apar. Dig.*, 1.973; 948.

- 403 .- SALA-TREPAT, J.M.; DEVER, J.; SARGENT, T.D.; THOMAS, K.; SELL, S. Changes in expression of albumin and alpha-fetoprotein genes during rat liver development and neoplasia.  
*Amer. Chem. Soc., 1.979; 18: 2.167-2.178.*
- 404 .- SALATA, H.; CORTÉS, J.M.; ENRÍQUEZ DE SALAMANCA, R.; OLIVA, H.; CASTRO, A.; KUSAK, E.; CARREÑO, V.; HERNÁNDEZ GUÍO, C. Porfiria cutánea tarda and hepatocellular carcinoma.  
*J. Hepatology, 1.985; 1: 477-497.*
- 405 .- SÁNCHEZ CUENCA, J.M.; SALA FELIZ, T.; GARRIDO, G.; RODRIGO, M.; GONZÁLEZ MOLINA, A.; RAYÓN, M.; BAGUENA, J.; BERRENGUER, J. Alfa-fetoproteína y cáncer primitivo de hígado.  
*med. Clin., 1.974; 62: 21-24.*
- 406 .- SANFORD, C.H. Primary malignant disease of the liver.  
*Ann. Int. Med., 1.952; 37: 304-312.*
- 407 .- SAN JOSE, D.; CADY, A.; WEST, M.; CHOMET, B.; ZIMMERMANN, H.J. Primary carcinoma of the liver Analysis of clinical and biochemical features of 80 cases.  
*Amer. J. Dig. Dis., 1.965; 10: 657.*
- 408 .- SANKALE, M.; MASSEYEFF, R.; CAMAIN, R.; QUENUM, L.; ANCELLE, J.P.; ZEPLANC, L. Le diagnostic du foie par la mise en évidence dans le sérum d'une alpha-globuline amyloïdale.  
*Presse Med., 1.968; 76: 2.047.*

- 409 .- SANKALE, M.; MASSEYEFF, R.; TEYSSIER, P.; LEBLANC, L. Étude de la production d'alpha-1-fetoprotéine au cours de l'évolution du carcinome primitif du foie.  
*Arch. Mal. Appar. Dig.*, 1.971; 60: 615.
- 410 .- SARCIONE, E.; SMALLEY, J.R. Intracellular synthesis of alfa-fetoprotein and fibrinogen without secretion by Zaddela rat ascites hepatoma cells.  
*Cancer, Res.*, 1.976, 36. 3.203-3.206.
- 411 .- SASAKI, K.; OKUDA, S.; TAKAHASHI, M.; SASAKI, M. Hepatic clear cell carcinoma associated with hypoglycemia and hypercholesterolemia.  
*Cancer*, 1.981; 47: 820-822.
- 412 .- SASKI, K.; MIYAKAWA, A.; MITO, M.; KASAI, Y. Histology of hepatoma in man with regard to alpha-fetoprotein.  
*Gann. Monogr. on Cancer Res.*, 1.973; 14: 192.
- 413 .- SAUGER, F.; DUVAL, C.; FONDIMARE, A.; MATRAY, F.; BUFFE, D. Systematic alpha-fetoprotein research in 2.500 sera-results.  
*Prot. Biol. Fluids*, 1.971; 18. 247.
- 414 .- SAUGER, F.; DUVAL, C.; FONDIMARE, A.; MATRAY, F.; BUFFE, D. Systematic analysis of alpha-fetoprotein in 5.000 sera.  
*Rev. Europ. Etud. Clin. Biol.*, 1.971; 16: 471.

- 415 .- SWABU, N.; NAKAGEN, M.; OZAKI, K.; WAKABAYASHI, T.; TOYA, D.; HATTORI, N.; ISHII, M. Clinical evaluation of specific gamma-GTP isoenzyme in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1.983; 51: 327-331.
- 416 .- SCHARTZ, M.K. Enzymes as tumor markers in biochemical markers for cancer. Marcel Dekker Inc. New York, 1.982; 81-82.
- 417 .- SCHUPPACH HAROLD, J.; CKAPPEL RAID, B. Primary carcinoma of the liver. *Arch. Int. Med.*, 1.957; 89: 436-440.
- 418 .- SEGURA, J.M.; PÉREZ JIMÉNEZ, F.; DE DIOS, J.; CEREZO, E.; MURO, J. Alfa-fetoproteína en el hepatocarcinoma. *Rev. Clin. Esp.*, 1.977; 147: 73-75.
- 419 .- SELL, S.; THOMAS, K.; MICHALSON, M.; SALATREPAT, J.; BONNER, J. Control of albumin and alfa-fetoprotein expression in rat liver in some transplantable hepatocellular carcinoma. *Bioch. Biophy. Acta*, 1.979; 564: 173-175.
- 420 .- SELVARAJ, P.; BALASUBRAMAMIN, K.A.; HILL, P.G. Isolation of gamma-glutamyl transpeptidase from human primary hepatoma and comparison of its kinetic and catalytic propietes with the enzyme from normal adult and fetal liver. *Enzyme*, 1.981; 26: 57-63.

- 421 .- SERES PAMPOLS, I. Formas clínicas de comienzo. Aspectos clínico-terapéuticos y epidemiológicos del cáncer de hígado en España. Editorial Laboratorios Delagrange. Madrid, 1.978; 17-23.
- 422 .- SHALLOW, T.A.; WANGER, F.B. Primary fibrosarcoma of the liver. Ann. Surg., 1.947; 125: 439.
- 423 .- SHANMUGARATNAM, K. Liver cancer and cirrhosis in Singapore. Acta, Un. Int. Cancer, 1.961; 17: 898-902.
- 424 .- SHAPIRA, F.; LEGER, L. Aldolase fetales et tumores du foie. N. Presse Med., 1.973; 2: 364-366.
- 425 .- SHERLOCK, S.; FOX, R.A.; NIAZI, S.P.; SCHEUER, P.J. Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis associated (Australia) antigen in serum. Lancet, 1.970; I: 1.243.
- 426 .- SHERLOCK, S.H. Disease of the liver and biliary system. Blackwell scientific publications. Oxford seventh edition, 1.985; 28: 482-505.

- 427 .- SHIMOKAWA, Y.; OKUDA, K.; KUBO, Y.; KANEKO, A.; ARISHIM, T.; NAGATA, E.; HASHIMOTO, M.; SAWA, Y.; NAGASAKI, Y.; KOJIRO, M.; SAKAMOTO, K.; NAKASHIMA, T. Serum glutamic oxalacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase ratios in hepatocellular carcinoma.  
*Cancer*, 1.977; 40: 319-324.
- 428 .- SHINGAWA, T.; OHTO, M.; KIMURA, K. Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of red-time ultrasonography. A study in 51 patients  
*Gastroenterology*, 1.984, 86: 495-502.
- 429 .- SHINOMIYA, Y.; TAKASHIMA, T.; OSHIMA, K. Alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatoma. I. Its clinical value as a rapid screening test in Japan.  
*J. Nara Med. Ass.*, 1.971; 22: 267.
- 430 .- SILVER, H.K.D.; GOLD, P.; FEDER, S.; FREEDAM, S.O.; SHUSTER, J. Radioimmunoassay for human alpha-1-fetoprotein.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1.973; 70: 526-530.
- 431 .- SIMONS, M.J.; YAP, E.H.; YU, M.; SEAH, C.S.; CHEW, B.K.; FUNG, W.P.; TAN, A.Y.; SHANMUGARATNAM, K. Australia antigen in Singapore Chinese patients with hepatocellular carcinoma.  
*Lancet*, 1.971; I: 1.149-1.151.

432 .- SIPERSTEIN, M.D.; LAMARR, D.V. Control of cholesterol synthesis in normal regenerating and malignant liver.

Proc. 8th. Int. Congr. Biochem., 1.961, 9: 420.

433 .- SITI BOEDINA KRESNO; GANDA SOEBRATA, R. Serum alpha-fetoprotein in Indonesia.

Lancet, 1.970; I: 173.

434 .- SKREDE, S.; BLOMHOFF, J.P.; ELGIO, K.; GJONE, E. Serum proteins in disease of the liver.

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1.975; 35: 399-406.

435 .- SLUSARCYK, J.; KULEWSKI, B.; NAZAREWICZ, T.; BRZOSKO, W.J. Occurrence of alpha-fetoprotein in various forms of hepatitis, cirrhosis and primary hepatic carcinoma.

Pol. Arch. Med. Wetnet, 1.973; 50: 8.

436 .- SMITH, J.D.; O'NEILL, R.T. Alpha-fetoprotein. Occurrence in germinal cell and liver malignancies. Ann. J. Med., 1.971; 51: 767-771.

437 .- SMITH, J.B.; BLUMBERG, B.S. Viral hepatitis, postnecrotic cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Lancet, 1.969; II: 353.

438 .- SMITH, K.; VARON, H.H.; RACE, G.J.; PAULSON, D.I.; URSCHEL, H.C.; MALLAMS, J.T. Serum S-Nucleotidase in patients with tumor in the liver.

Lancet, 1.966; 9: 1.281-1.285.

439 .- SMITH, J.A.; FRANCIS, T.I. *Inmunoepidemiological and in vitro studies on possible relationships between Australia antigen and hepatocellular carcinoma.*

*Cancer Res.*, 1.972; 32: 1.713.

440 .- SOARES, H.F.J.; MARIGO, C. *Hepatoma: consideraciones clínico-patológicas sobre un caso con metástasis cascas.*

*Arg. Hosp. Santa Casa S. Paulo*, 1.957; 3: 71-92.

441 .- SOLBERG, H.E.; SKREDE, S.; BLOMHOFF, J.P. *Diagnosis of liver disease by laboratory results and discriminant analysis.*

*identification of best combinations of laboratory test.*

*Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1.975; 35: 713-721.

442 .- SOLÍS HERRUZO, J.A. *Aspectos etiológicos del cáncer primitivo de hígado.*

*Gac. Med. Bilbao*, 1.976; 73: 107-122.

443 .- SOLÍS HERRUZO, J.A. *Cáncer primitivo de hígado.*

*Rev. Clin. Esp.*, 1.986, 179,5: 225-228.

444 .- SPATT SAMUEL, D.; GRAYZEL DAVID, M. *Primary carcinoma of the liver.*

*Ann. J. Med.*, 1.948; 5: 570-573.

- 445 .- STAAB, H.J.; ANDERER, F.A.; HIRSCHF, K.; WHERLE, E.; RGDAZ, W. Is serum beta- $\beta$ -microglobulin a tumor marker in gastrointestinal cancer?. *Clin. Chim. Acta*, 1.980; 106: 309-319.
- 446 .- STEINBRECHER, U.P.; LISBONA, R.; HUANG, S.N.; MISHKIN, S. Complete regression of hepatocellular adenoma after withdrawal of oral contraceptives. *Dig. Dis. and Sci.*, 1.981; 26: 1.045-1.050.
- 447 .- STEINER, P.E.; DAVIES, J.N.P. Cirrhosis and primary liver carcinoma in Uganda africans. *Brit. J. Cancer*, 1.957; 11: 523-534.
- 448 .- STEINER, P.E.; EDMONDSON, H.A. Primary carcinoma of the liver; a study of 100 cases among 46.000 necropsies. *Cancer*, 1.954; 7: 462.
- 449 .- STEINER, P.E. Cancer of liver and cirrhosis in Trans-Sahara Africa and the U.S.A. *Cancer*, 1.960; 13: 1.085.
- 450 .- STITNIMANKARN, T. Primary hepatic carcinoma arising in conjunction with opisthorchis viverrini infestation of liver. In Abstracts of Nerith International Cancer Congres, Tokyo, 1.966; 522.

- 451 .- STOLBACH, L.L.; KRANT, M.J.; FISHMAN, W.H. Ectopic production of an alkaline phosphatase "oenzyme in patients with cancer.  
*New England J. Med.*, 1.969; 281: 757-762.
- 452 .- STRONG, G.F.; PITTS, H.H.; MC PHEE, J.G. Primary carcinoma of the liver; 25 year study.  
*Ann. Int. Med.*, 1.949; 30: 791-798.
- 453 .- STUCKE, K. Die chirurgische behandlung der leber-tumoren.  
*Schweiz, Med. Wschr.*, 1.979; 99: 567-571.
- 454 .- SUÁREZ NAVAS, A.A. El valor de la gamma-glutamil transpeptidasa en el diagnóstico de las neoplasias de hígado (primarias y metastásicas) y otras hepatopatías.  
*Rev. Clin. Esp.*, 1.972; 124: 53-58.
- 455 .- SUGARBAKER, P.H.; REED, N. Tumors markers.  
En DE VITA, V.T.Jr.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. *Cancer: principle and practice of oncology*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1.982; 248-254.
- 456 .- SUNG, J.L.; CHEN, D.S. Maternal transmission of hepatitis B surface antigen in patients with hepatocellular carcinoma, in Taiwan.  
*Scand. J. Gastroenterol.*, 1.980; 15: 321-324.
- 457 .- SYMEONIDIS, A. Primary cancer of the liver in Greece  
*Pathol. Microbiol.*, 1.964; 27: 931.

- 458 .- SZASZ, G. Photometric method for serum gamma-glutamyl transpeptidase.  
*Clin. Chem.*, 1.969; 15: 124-136.
- 459 .- SZCENLIK, E.; ORLOWSKI, M.; YSZ CZUK, A. Serum gamma-glutamyl-transpeptidase activity in liver disease.  
*Gastroenterol.*, 1.961; 41: 353.
- 460 .- TAKASU, S. Hepatic cancer and cirrhosis.  
*J. Japan Soc. Int. Med.*, 1.960; 48: 1.616.
- 461 .- TAMBURRO CARLO, H. Relationship of virally monomers and liver cancers: angiosarcoma and hepatocellular carcinoma.  
*Semir :s in Liver Disease*, 1.984; 4: 159-169.
- 462 .- TAMURAS, S.; AMURO, Y.; NAKANO, T.; FUJI, J.; MORIWAKI, Y. Urinary excretion of pseudouridine in patients with hepatocellular carcinoma.  
*Cancer*, 1.986; 57: 1.571-1.575.
- 463 .- TARTARINOV, Y.S.; MASYUKEVICH, V.N. Immunological identification of a new beta-globulin in the blood serum of pregnant women.  
*Byull Eksp. Biol. Med.*, 1.970; 69: 66-68.
- 464 .- TATSUYA ISHIGURO, M.D. Serum alpha-fetoprotein subfractions in patients with primary hepatoma a hepatic metastasis of gastric cancer.  
*Cancer*, 1.985; 55: 156-159.

465 .- TEITEDBAUM, D.; TUTTLE, S.; CAREY, L.C.; CLANSEN, K.  
P. Fibrolamellar carcinoma of the liver.  
*Ann. Surg.*, 1.985; 202: 36-41.

466 .- TERÁN DÍAZ, E.; MARTINO FERNÁNDEZ, E. Gammopathy  
monoclonal asociada a carcinoma hepático sin  
cirrosis.  
*Rev. Clin. Esp.*, 1.983; 168,4: 287-288.

467 .- J. TERES, A.; BERTRAN, A. El test de la alfa-  
1-fetoproteína en el diagnóstico del carcinoma  
hepatocelular.  
*Rev. Clin. Esp.*, 1.972; 2,31: 109-114.

468 .- THEODOROPOULOS, G.; ARCHIMANDRITIS, A.; ANGELOPOU-  
LOS, B. Australia antigen and malignant hepatoma.  
*Ann. Int. Med.*, 1.975; 82: 809-810.

469 .- TIEN-YU LIN; SHU-HSUN CHU; MIIN-FU CHEN; CHENG-  
HSIUNG CHEN. Serum alpha-fetoglobulin and primary  
cancer of the liver Taiwan.  
*Cancer*, 1.972; 30: 435-443.

470 .- TONG MYRON, J.; WEINER JOHN, M.; ASCHAVAL, N.  
Evidence for clustering of hepatitis B virus  
infection in families of patients with primary  
hepatocellular carcinoma.  
*Cancer*, 1.979; 44: 2.338-2.342.

470a.- TONG, M.J.; SUN, S.G.; SCHAEFFER, P.T.; CHANG, N.K.; LO, K.J.; PETERS, R.S. Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan.  
*Ann. Int. Med.*, 1.971; 75: 687-691.

471 .- TORRES, F.O.; PURCHASE, I.F.H.; WATT VAN DER, J.J. The aetiology of primary liver cancer in the Bantu.  
*J. Path.*, 1.970; 102: 163-169.

472 .- TSOU, K.C.H.; CREECH, R.H.; INOUYE, W.Y.; LO, K.W. 5-Nucleotide phosphodiesterase isoenzyme-V as a marker for liver metastases in breast cancer patients.  
*Cancer*, 1.984; 54: 1.788-1.793.

473 .- TRICHOPOULOS, D.; SIZARET, P. Alpha-fetoprotein levels of liver cancer patients and controls in a European population.  
*Cancer*, 1.980; 46: 736-740.

474 .- TRICHOPOULOS, D.; TABOR, E.; GERETY, R.J. Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in a European population.  
*Lancet*, 1.978; 1.217-1.219.

475 .- TULL, J.C. Primary carcinoma of the liver: a study of one hundred and thirty-four cases.  
*J. Path. and Bact.* 1.932; 35: 557.

476 .- TUYNs, A.J. Epidemiology of alcohol and cancer.  
*Cancer Res.*, 1.979; 39: 2.840-2843.

477 .- UMAÑA, C.R.; TEJADA, V.C. *Patología hepática en Guatemala: cirrosis y hepatoma.*  
*Rev. Colegio Médico Guatemala, 1.961; 12: 170-178.*

478 .- URIEL, J.; NECHAUD, B.; STANISLAWSKI-BIRENCWAJG, M.; MASSEYEFF, R.; LEBLANC, L.; AVENUM, C.; LOISILLIER, F.; GRABAR, P. *Le diagnostic du cancer primaire du foie par des méthodes immunologiques.*  
*La Presse Medicale, 1.968; 28: 1.415-1.417.*

479 .- URIEL, J. *Antigènes embryonaires et cancer du foie chez l'homme: association de l'alpha-fetoprotéine sérique avec l'hépatome primaire.*  
*C.R.Acad. Sci. (Paris), 1.967; 265-275.*

480 .- VAN TONDER, S.; KEW, M.C.; HODKINSON, J.; METZ, J.; FERNÁNDEZ COSTA, F. *Serum vitamin B-12 binders in South African blacks with hepatocellular carcinoma.*  
*Cancer, 1.985; 56: 789-792.*

481 .- VASCONCELLOS, D.; RECUEIRA, J.W.; CORREIA LIMA, J.F. *Cáncer primitivo de hígado.*  
*Rev. Esp. Enf. Ap. Dig., 1.972; 36: 73-90.*

482 .- VELASCO, M.; SORENSEN, R.; CARMONA; DAIPER, A.; KATZ, R. *Australia antigen and primary carcinoma of the liver.*  
*Gastroenterology, 1.971; 60: 729.*

- 483 .- VELLOSO JIMÉNEZ. Aspectos clínico-terapéuticos y epidemiológicos del cáncer de hígado en España. Ed. Laboratorios Delagrange. Madrid, 1.978; 149-150.
- 484 .- VIALLET, A.; BENHAMOU, J.P.; FAUVERT, R. Les manifestations paraneoplasiques du cancer primitif du foie. Rev. Fr. Etudes Clin. Biol., 1.961; 6: 1.087.
- 485 .- VILASECA, J.; RUBIAL, A.; MONNE, J.; BACARDI, R.; GUARDIA, J. Alpha-fetoprotein levels in cirrhosis and cancer of the liver. Br. J. Med., 1.978; 1.163-1.164.
- 486 .- VILASCA MOMPLET, J. Interés de la clasificación radioinmunológica de alfa-fetoproteína en patología humana. Tesis doctoral. Barcelona, 1.976.
- 487 .- VILASCA, J.; LÓPEZ VIVANCO, J.; MONTALBÁN, J.; COBRERA y ALLEND, L. Incidencia del hepatocarcinoma en nuestro medio durante los últimos 10 años. Comparación con un estudio previo. Med. Clin., 1.986; 87: 611-613.
- 488 .- VÍLCHEZ MEDINA, J. Beta-glucuronidasa sérica en hepatopatías y diversos síndromes clínicos. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Granada, 1.975.

489 .- VILLALONGA, C.; VILASECA, J. Estudio clínico de 117 hepatomas.

Rev. Clin. Esp., 1.976; 142: 467-471.

490 .- VIOT, M.; THYSS, A.; VIOT, G.; RAMAIOLI, A.; CAMBON, P.; SCHNEIDER, M.; LALANNE, C.M. Comparative study of gamma-glutamyl-transferase, alkaline phosphatase and its alpha-1-isoenzyme as biological indicators of liver metastasis.

Clin. Chim. Acta, 1.981; 115: 349-358.

491 .- VIOT, M.; THYES, A.; SCHNEIDER, M. Alpha-1-isoenzyme of alkaline phosphatase. Clinical importance and value for the detection of liver metastasis.

Cancer, 1.983; 52: 140-145.

492 .- VIRANUVATTI, V.; SATAPANAKUL, C. Primary carcinoma of liver. Analysis of 90 cases.

Proc. World Congress. Gastroenterol., 1.958 (Baltimore); Williams and Wilkins Co., 1.959; II: 516

493 .- VOGEL, C.L.; PRIMACK, A.; ROBERT McINTER, K. Serum alpha-fetoprotein in 184 Uganda patients with hepatocellular carcinoma. Clinical laboratory and histologic correlations.

Cancer, 1.974; 33: 959-962.

494 .- VOGEL, C.L.; ANTHONY, P.P.; MODY, N.; BARKER, L.F. Hepatitis associated antigen in Uganda patients with hepatocellular carcinoma.

Lancet, 1.970; II: 621-624.

495 .- WADA, T.; ANZAI, T.; YACHI, A. Immunochemical studies on antigen components to carcinoma and fetus, and their diagnostic significance with special reference to the connection with alpha-fetoprotein.

Gann. Monogr. on Cancer Res., 1.973; 14: 157.

496 .- WADA, T.; ANZAI, T.; YACHI, A.; TAKAHASHI, A.; SAKAMOTO, S. Incidences of three different fetal proteins in serum of patients with primary hepatoma.

Prot. Biol. Fluids, 1.971; 18: 221.

497 .- WALDMANN, T.A.; MCINTIRE, K.R. The use of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein in the diagnosis of malignancy.

Cancer, 1.974; 34: 1.510-1.515.

498 .- WARBURG, O. One respiratory impairment in cancer cells.

1.956; 129: 269-278.

499 .- WARREN, S.; DRAKE, W.J.Jr. Primary carcinoma of liver in hemocromatosis.

Am. J. Pathol., 1.951; 27: 573-609.

500 .- WEISS, J.S.; GANTAN, A.; LAUFFE, J.J.; SUNDBERG, M.W.; JATLOW, P.; BOYER, J.L.; SELIGSON, D. The clinical importance of a protein bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia.

New England J. Med., 1.983; 309: 147-150.

501 .- WELLS, R.F.; LUNDBERG, G.D. Hepatoma review of 43 cases with comments on syphilis as an etiologic factor.

Gastroenterology, 1.963; 44: 598.

502 .- WELSH, J.; BRCWN, J.D.; ARNOLD, K.; CHANDLER, A.M.; MAU MINH, H.; THUE KIEM, T. Hepatitis associated antigen in hepatoma. South-Vietnam.

Lancet, 1.972; I: 592-625.

503 .- WEST, M.; SCHARTZ, M.K.; WALSH, W.S.; ZIMMERMAN, H.J. Serum enzyme in disease.

Cancer, 1.962; 15: 931-943.

504 .- WILLIAM CLATWORTHY, H.; THOMAS BOLES, E.; KOTTMELER PETER, K. Liver tumors in infancy and childhood.

Ann. of Surgery, 1.961; 475-484.

505 .- WIPSIC, T.; KIRKPATRICK, A. Alpha-fetoprotein and its relevance to human disease.

Gastroenterology, 1.979; 77: 787-796.

506 .- WOGAN, G.N. 1.976a: The induction of liver cell cancer by chemicals.

In: Cameron H.M.; LINSELL, D.A.; WARWICK, G.P. (eds) Liver cell.

Cancer, Elsevier, Amsterdam Ch. 7: 121-152.

507 .- WOODFIELD, D.G.; ORIKA, R. Primary liver cell carcinoma and alpha-1-fetoprotein in Papua Neuva-Guinea.

Papua N. Guinea Med. J., 1.972; 15: 9

- 508 .- YAMAAMOTO, H.; SUMIKAWA, K.; HADA, K.; YAMAMURA, Y. Gamma-glutamyl-transferase from human hepatoma tissue in comparison with normal liver enzyme. *Clin. Chim. Acta*, 1.981; 111: 229-237.
- 509 .- YEUNG, R.T.T.; YEUNG, D.C.Y.; AU, K.S. Hypoglycemia associated with lipid accumulation in primary hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1.973; 32: 1.482-1.489.
- 510 .- YING, Y.Y.; MA CH. HSU, Y.; LEI, J.H.; LIANG, S.; LIU, CH.; KU CH. Primary carcinoma of the liver. *Chineses Med. J.*, 1.963; 82: 279.
- 511 .- YONG, J.M. Origins of serum alkaline phosphatase. *J. Clin. Path.*, 1.967; 20: 647.
- 512 .- YU LI. Research on high risk groups of primary hepatocellular carcinoma (PHC). In thirteenth International Cancer Congress: Part E, Cancer Management. New York, Alan R. Liss Inc., 1.983; 475-482.
- 513 .- YU, M.C.; MACK, TH.; HANISCH, R.; PETERS, R.L.; HENDERSON, B.E.; PIKE, M.C. Hepatitis, alcohol consumtion, cigarette smoking and hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.*, 1.983; 43: 6.077-6.079.

514 .- ZAMAN, S.N.; JOHNSON, P.D.; JOHNSON, P.J.; MELIA, W.M.; PORTMANN, B.C.; WILLIMS, R. Risk factors in developement of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Prospective study of 613 patients. *Lancet*, 1.985; 1.357-1.359.

Ad.

- 1 .- BORDA, F.; FORTUN, M.T.; MUÑOZ, M.; TIBERIO, G.; URI BARRENA, R.; MARTÍNEZ, B.; ZOZOYA, J.M.; VIDAN, J.R. Cáncer hepático primario en Navarra: estudio epidemiológico de 102 casos. *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.*, 1.987; 72: 515-523.
- 2 .- BOWERS, G.N.; MC COMB, R.B. Measurement of total alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin. Chem.*, 1.975; 21: 1.988-1.995.
- 3 .- BURNSTEIN, M.; SCHOLNICK, H.R.; MORFEN, R. Rapid method for the isolation of lipoprotein from human serum by precipitation with polyanions. *J. L. Res.*, 1.970; 11: 583.
- 4 .- CREYSEL. Corresponde a la cita bibliográfica nº 142a: Citada por GRAS, J.
- 5 .- HENRY, R.J.; CHIAMORI, N.; GOLDE, O.J.; BERKMAN, S. Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic oxalacetic transaminase glutamic piruvic transaminase and lactic acid dehydrogenase. *Am.J.Clin.Pathol.*, 1.960; 34: 38-45.

6 .- LAURELL. Corresponde a la cita bibliográfica  
nº 142a: Citada por GRAS, J.

7 .- LOPES-VIRELLA, M.F.; STONE, P.; ELLIS, SH.; COLWELL,  
J.H.A. Cholesterol determination in high-density  
lipoprotein separated.  
*Clin. Chem.*, 1.977; 23: 882-884.

8 .- MANCINI, C.; CARBONARA, A.; HERMANS, J. Inmunoche-  
mical cuantition of antigens by single radial  
immunodifusion.  
*Inmunochem.*, 1.965; 2: 235-254.

9 .- OLMER. Corresponde a la cita bibliográfica 142a:  
Citada por GRAS, J.

10 .- PÉREZ FLORES, R.; COSTES CANSINO, J.; OLIVA ALDAMIZ,  
H.; HERNÁNDEZ GUÍO, C. Cirrosis hepática con  
y sin hepatocarcinoma implantado. A propósito  
de cien casos con necropsia.  
*Rev. Clin. Esp.*, 1.987; 181: 356-360.

11 .- VANDERVELDE, E. Enzyme linked immunoassay (ELISA)  
its practical application to the diagnosis of  
hepatitis B.  
*J. Med. Virus*, 1.978; 3: 17-18.

X FE DE ERRATAS

<u>PÁGINA</u>	<u>PÁRRAFO</u>	<u>LÍNEA</u>	<u>DICE</u>	<u>DEBE DECIR</u>
7	4º	8	mayo	mayor
40	4º	3	Screnino	screening
44	1º	3	hidracmnios	hidramnios
50	4º	5	al aplicar	-----
186	4º	3	Análisis	Anales
188	3º	2	másximo	máximo
193	1º	1	aflatoxinas	aflatoxinas
239	3º	4	importate	importante
244	1º	1	test	tests
248	5º	2	hipoalbúmina	hipoalbuminemia
251	1º	2	gelde	gel de
287	2º	5	expone	exponen
289	1º	9	investigaron	investigó
297	2º	2	metastásica	metas.ásicas
311	4º	3	empairment	impairment
357	2º	1	syntesis	synthesis
371	1º	1	cholesterolo	cholesterol
385	3º	2	cuantition	cuantit. ion